Índice de autores

A

Abásolo Baz, Daniel X5.1 *162*
X5.2 *166*
X5.4 *174*
X5.5 *178*
Abella García, Mónica VP1.6 *443*
V4.6 *505*
Abellanas Sánchez, Andrés JP1.16 *340*
Aguirre, Juan JP1.13 *329*
Alberich Bayarrí, Ángel X1.5 *17*
Alberola Aguilar, Antonio XP1.7 *96*
Alcaraz Martínez, Raúl JP1.2 *285*
V2.5 *391*
Alesanco Iglesias, Álvaro X3.3 *57*
X3.5 *65*
Alfayate Saez, Eva V1.6 *372*
Aliseda Pérez de Madrid, Daniel V6.4 *545*
Álvarez, David V5.1 *509*
Álvarez Gómez, Damián XP1.14 *124*
Álvarez González, Daniel J3.2 *261*
J3.6 *277*
Amer Oliver, Julián César V3.4 *411*
Amo López, Pedro JP1.6 *301*
Andonegui Navarro, José V6.4 *545*
Añón Farran, Ester VP1.15 *475*
Antoranz Callejo, José Carlos X6.5 *202*
V4.5 *501*
V4.6 *505*
Arce Diego, José Luis JP1.10 *317*
VP1.4 *435*
Aroca Hernández-Ros, Claudio JP1.18 *348*
Artacho Huertas, Irene XP1.8 *100*
V2.6 *395*
Artacho Terrer, Juan Manuel X1.6 *21*
Asensio Madrid, G. XP1.17 *134*
Asiaín Ansorena, David X4.3 *146*
Atienza Riera, José Miguel XP1.2 *77*
X4.2 *142*
Avendaño Valencia, Luis David JP1.5 *297*
Ayala Vallespí, Dolors V4.4 *497*
Azorín Poveda, José María XP1.11 *112*
JP1.17 *344*

B

Baeyens Lázaro, Enrique JP1.1 *281*
Bailón Luesma, Raquel V2.1 *375*
Baizán Iglesias, Miguel J2.4 *245*
Bajo Bretón, Ricardo VP1.11 *463*
Bajo Prieto, Ana V1.1 *352*
Balaban, Evan VP1.8 *451*
Baldassarri Santalucía, Sandra X1.2 *5*
Bárcena Marugán, Rafael JP1.4 *293*
Barios Heredero, Juan Antonio JP1.4 *293*
Barquero Pérez, Óscar J3.4 *269*
V5.4 *521*
Barrios Sanromá, Leonardo VP1.14 *472*
Bataller Mompeán, Manuel XP1.7 *96*
Bauzano Núñez, Enrique VP1.17 *482*
Baydal Bertomeu, Jose María VP1.12 *466*
Bayes Genís, Antoni V2.4 *387*
Bayo Montón, José Luis V6.5 *549*
Bayod López, Javier X4.5 *154*
Bellazzi, Riccardo V3.1 *399*
Benítez Herrera, Adolfo VP1.1 *423*
Benito Valés, Salvador V2.1 *375*
V2.2 *379*
V2.4 *387*
Berástegui Arbeloa, Lara V6.4 *545*
Bermejo Thomas, Javier V4.5 *501*
Bernal Marco, José Manuel XP1.2 *77*
Bianchi, Anna Maria V5.2 *513*
Blanco Velasco, Manuel JP1.6 *301*
JP1.7 *305*
Blanco Velasco, Román XP1.8 *100*
V2.6 *395*
Boquete Vázquez, Luciano XP1.8 *100*
V2.6 *395*
Borja Roncallo, Gisella VP1.7 *447*
Borromeo López, Susana XP1.6 *92*
Bragós Bardia, Ramon J1.3 *217*
Bretón Domínguez, David X1.6 *21*
Brunel Montaner, Helena X2.3 *33*
Buil Demur, Alfonso X2.3 *33*

C

Cabrer González, Miguel X3.4 *61*
Cáceres Taladriz, César V3.1 *399*
Calderón Arenas, José Antonio VP1.13 *470*
Calderón Estévez, Leopoldo JP1.16 *340*
Calvillo Arbizu, Jorge V3.2 *403*
Calvo, Felipe JP1.11 *321*
Caminal Magrans, Pere X2.3 *33*
X5.3 *170*
JP1.12 *325*
V2.1 *375*
V2.2 *379*
V5.6 *529*
Campayo Esteban, Juan Manuel XP1.16 *131*
Campo Matías, Félix del J3.2 *261*
J3.6 *277*
Campos López, Carmen X3.5 *65*

Cancela, João J2.5 *249*
Cano González, Alicia María XP1.9 *104*
XP1.10 *108*
J3.1 *257*
Capdevila Ortis, Lluis VP1.1 *423*
Carcavilla Urquí, Atilano V3.5 *415*
Cárdenes Almeida, Rubén X1.3 *9*
Cardona Urrego, Karen X6.2 *190*
Carlos Mendizábal, Álvaro de J2.2 *237*
V1.5 *368*
V4.6 *505*
Carmona Rodríguez, Montserrat V6.1 *533*
Carranza Herrezuelo, Noemí X3.2 *53*
Carrillo García, Margarita J1.6 *229*
Casals Gelpí, Alícia VP1.12 *466*
Casaseca de la Higuera, Juan Pablo X1.4 *13*
J2.1 *233*
J2.4 *245*
Castellanos Domínguez, Germán JP1.5 *297*
Castellanos Parra, María José JP1.9 *313*
Castells, Francisco JP1.9 *313*
Caudevilla, Eva X3.5 *65*
Cendrero Mateo, Leyre JP1.9 *313*
Ceres Ruiz, Ramón JP1.16 *340*
Cerutti, Sergio V5.2 *513*
Cervantes Martínez, Virginia J1.6 *229*
Cervigon Abad, Raquel V5.3 *517*
Chamorro Servent, Judit XP1.15 *128*
V1.3 *360*
Chaparro Preciado, Javier V2.2 *379*
Chausa Fernández, Paloma V3.1 *399*
Chavarrías Navas, Cristina V3.5 *415*
Chorro Gascó, F. Javier XP1.7 *96*
Cinca, Joan J1.1 *209*
Claes, Els XP1.2 *77*
Clarià Sancho, Francesc X5.3 *170*
Cobo Sánchez de Rojas, Antonio V6.3 *541*
Cordero Grande, Lucilio J2.1 *233*
J2.4 *245*
Corralejo Palacios, Rebeca X5.4 *174*
X5.5 *178*
Correa Prado, Lorena V2.3 *383*
Cortés de Castro, Álvaro V1.6 *372*
Crespo Foix, Luis Felipe JP1.3 *289*
Cristobal Pérez, Gabriel V4.3 *493*
Cruz Llanas, Santiago X1.6 *21*
Cruz Orea, Alfredo VP1.13 *470*
Cruz Roldán, Fernando JP1.6 *301*

D

Delgado Romero, Juan JP1.14 *332*
JP1.15 *336*
Desco Menéndez, Manuel XP1.15 *128*
J1.2 *213*
J2.2 *237*
J2.3 *241*
JP1.11 *321*
JP1.13 *329*
V1.3 *360*
V1.5 *368*
V3.3 *407*
V3.5 *415*
VP1.6 *443*
VP1.8 *451*
V4.3 *493*
V4.6 *505*
Deudovika Pérez, Leticia VP1.16 *478*
Díaz Rodríguez, Iván V2.1 *375*
V2.4 *387*
Díaz Ruiz, Raúl VP1.4 *435*
Díez Martínez, Ana V4.1 *486*
Doblaré Castellano, Manuel X4.3 *146*
X4.4 *150*
X4.5 *154*
X4.6 *158*
Domingo, María Teresa V2.4 *387*
Duch Llobera, Marta VP1.14 *472*

E

Eguzkitza Diego, Aitor V6.4 *545*
Elices Calafat, Manuel XP1.2 *77*
X4.2 *142*
Escalante Ramirez, Boris V4.3 *493*
Escayola Calvo, Javier X3.6 *69*
J3.3 *265*
J3.5 *273*
Escudero Masa, Antonio Jorge V3.4 *411*
Escudero Rodríguez, Javier X2.4 *37*
X5.1 *162*
V5.5 *525*
España Palomares, Samuel J1.2 *213*
Estebanez Campos, Belén VP1.17 *482*
Esteve Tintó, Jaume VP1.14 *472*
Estudillo Valderrama, Miguel Ángel V6.6 *553*
Ezquieta Zubicaray, Begoña V3.5 *415*

F

Fanjul Vélez, Félix JP1.10 *317*
VP1.4 *435*
Fantidis, Panayotis X4.2 *142*
Fernández Chimeno, Mireya VP1.1 *423*
Fernández Granero, Miguel Ángel JP1.3 *289*
Fernández Jover, Eduardo JP1.17 *344*
Fernández Lucas, Alberto X2.4 *37*
X5.1 *162*
X5.2 *166*
V5.5 *525*
Fernández Navajas, Julián X3.5 *65*
Fernández Rosas, Elisabet VP1.14 *472*
Ferrero de Loma-Osorio, José María X6.2 *190*
JP1.5 *297*
JP1.15 *336*
Ferriol Monserrat, Pedro X3.4 *61*
V3.4 *411*
Ferro Llanos, Vicente JP1.18 *348*
Fiz Fernández, José Antonio VP1.9 *455*
Fontcuberta Boj, Jordi X2.3 *33*
Fragua Méndez, Juan Antonio V6.1 *533*
Fraile Muñoz, Rubén X1.1 *1*

G

Gáldiz Itúrriz, Juan Bautista VP1.9 *455*
Galicia Moreno, Berenice VP1.12 *466*

Gálvez, Carolina J1.1 *209*
Gaminde Inda, Idoia V6.4 *545*
Garamendi Bragado, Juan Francisco V1.2 *356*
García Alcaide, Felipe V3.1 *399*
García Aracil, Nicolás XP1.11 *112*
García Arias, Jair XP1.14 *124*
García Aznar, José Manuel XP1.1 *73*
X4.1 *138*
X4.3 *146*
García Barnés, Jaume V1.1 *352*
García Casado, Francisco Javier J1.4 *221*
V5.1 *509*
García Fernández, Fernando V3.2 *403*
García Gadañón, María X5.2 *166*
V4.1 *486*
García González, Alberto X4.4 *150*
X4.6 *158*
García González, Miguel Ángel J1.1 *209*
VP1.1 *423*
García Herrera, Claudio XP1.2 *77*
García Ibáñez, Elsa X1.2 *5*
García Martí, Gracián V1.4 *364*
García Martínez, Iván V4.2 *490*
García Morales, Isabel VP1.17 *482*
García Moros, José X3.3 *57*
X3.5 *65*
X3.6 *69*
J3.3 *265*
J3.5 *273*
García Pérez, Jorge X3.2 *53*
García Romero, Daniel O. XP1.12 *116*
VP1.5 *439*
García Sáez, Gema XP1.3 *80*
García Sagredo, Pilar V6.1 *533*
García Sánchez, Antonio VP1.10 *459*
García Vázquez, Verónica XP1.15 *128*
J1.2 *213*
J2.3 *241*
V1.3 *360*
V3.5 *415*
García Vicente, Feliciano J2.6 *253*
Garde Martínez, Ainara V2.4 *387*
Garrido Jaén, José David VP1.12 *466*
Gaspar, Francisco José V1.2 *356*
Gayá Moreno, Francisco J2.6 *253*
J3.1 *257*
Gaztelu Quijano, José María JP1.4 *293*
Gea Guiral, Joaquim VP1.9 *455*
Gil, Débora V1.1 *352*
Gil Herrando, Eduardo V5.2 *513*
Gil Méndez, David V3.6 *419*
Gil Rodrigo, Elena V4.3 *493*
Gilaberte Calzada, Yolanda X3.3 *57*
Gimeno Aznar, Álvaro V6.4 *545*
Giovinazzo, Giuseppe J1.1 *209*
Giraldo Giraldo, Beatriz F. V2.1 *375*
V2.2 *379*
V2.4 *387*
Godino Llorente, Juan Ignacio X1.1 *1*
Gómez Aguilera, Enrique J. XP1.3 *80*
XP1.4 *84*
XP1.9 *104*
XP1.10 *108*
X6.3 *194*
J2.6 *253*
J3.1 *257*
V3.1 *399*
VP1.3 *431*
Gómez Benito, María José XP1.1 *73*
X4.1 *138*
X4.3 *146*
Gómez Martínez, Rodrigo VP1.14 *472*
Gómez Peña, Carlos X2.4 *37*
X5.1 *162*
V5.5 *525*
Gómez-Arrue Azpiazu, Javier X4.3 *146*
Gomis Román, Pedro V5.6 *529*
González de Mingo, Miguel Ángel V6.1 *533*
González Franco, Teresa JP1.16 *340*
González Garza, Rodolfo JP1.14 *332*
JP1.15 *336*
González Manchón, Pedro XP1.17 *134*
González Miranda, Felipe XP1.5 *88*
González Sarmiento, Enrique JP1.8 *309*
González Torres, Libardo Andrés XP1.1 *73*
X4.1 *138*
X4.3 *146*
González Viejo, Natividad X3.3 *57*
Goya Esteban, Rebeca J3.4 *269*
V5.4 *521*
Grasa Orús, Jorge X4.3 *146*
Gregorio Ariza, Miguel Ángel de X4.6 *158*
Gross, Nicole JP1.3 *289*
Guerrero Martínez, Juan F. XP1.7 *96*
Guevara Gómez, Martha Lucía XP1.14 *124*
Guillamón Frutos, Antonio VP1.10 *459*
Guinea Tortuero, Gustavo V. XP1.2 *77*
X4.2 *142*
Gutiérrez Díez, Ricardo VP1.11 *463*
Guzmán de Villoria, Juan J2.3 *241*
V3.3 *407*
Guzmán Medrano, Rebeca VP1.16 *478*

H

Heidenreich, Elvio X6.4 *198*
X6.6 *205*
Hernández Garcia, Vicente X6.2 *190*
Hernández Tamames, Juan Antonio XP1.6 *92*
XP1.13 *120*
V4.2 *490*
Hernando Pérez, María Elena XP1.3 *80*
XP1.4 *84*
X6.3 *194*
Hernando Ramiro, Carlos JP1.6 *301*
JP1.7 *305*
Herrera, Sergio V2.4 *387*
Herreros López, Alberto JP1.1 *281*
JP1.8 *309*
Higuera Cavero, María Teresa X4.6 *158*
Higuero Hernando, Sara JP1.8 *309*
Hornero Sánchez, Roberto X2.4 *37*
X5.1 *162*
X5.2 *166*
X5.4 *174*
X5.5 *178*
J3.2 *261*
J3.6 *277*
V4.1 *486*
V5.5 *525*
V6.2 *537*
Hornero Sos, Fernando X6.4 *198*

	X6.6	*205*

I

Iáñez Martínez, Eduardo	JP1.17	*344*
Ibáñez de Sans, Elena	VP1.14	*472*
Illana, Carlos	JP1.11	*321*
Ivorra Ruiz, Daniel	XP1.11	*112*

J

Jané Campos, Raimon	X2.2	*29*
	X6.1	*186*
	V2.2	*379*
	V2.3	*383*
	V2.4	*387*
	VP1.9	*455*
Janssen, Joost	V1.3	*360*
Jiménez Guardiola, Ivette Patricia	VP1.7	*447*

L

Laciar Leber, Eric	V2.3	*383*
	VP1.9	*455*
Lage Negro, Eduardo	J1.2	*213*
	J2.2	*237*
	V1.5	*368*
	VP1.8	*451*
	V4.6	*505*
Laguna Lasaosa, Pablo	X2.5	*41*
	V5.2	*513*
Laguna Lobato, Miguel Ángel	XP1.13	*120*
Lamata de la Orden, Pablo	J3.1	*257*
Lapresa Rodríguez, Luis	V3.4	*411*
Larraínzar Garijo, Ricardo	X4.5	*154*
Lasierra Beamonte, Nelia	X3.3	*57*
	X3.5	*65*
Lechuga Gómez, Laura M.	VP1.15	*475*
Led Ramos, Santiago	X3.6	*69*
	J3.3	*265*
	J3.5	*273*
Ledesma Carbayo, María Jesús	V1.1	*352*
Leiva Hidalgo, Alberto de	XP1.3	*80*
	XP1.4	*84*
León Jiménez, Antonio	JP1.3	*289*
López Coronado, Miguel	J3.2	*261*
	J3.6	*277*
	V6.2	*537*
López Gálvez, María Isabel	V4.1	*486*
	V6.2	*537*
Luna García, Guillermo	XP1.6	*92*
Luna Serrano, Marta	VP1.3	*431*

M

Machado Sánchez, Felipe	XP1.6	*92*
Maestu Unturbe, Ceferino	JP1.18	*348*
	V1.6	*372*
Maestu Unturbe, Fernando	VP1.11	*463*
Magallón Botaya, Rosa	X3.3	*57*
Magrans Nicieza, Rudys	V5.6	*529*
Maicas Ramos, Marco César	JP1.18	*348*
Mainardi, Luca	V2.1	*375*
Malpica González de Vega, Norberto	XP1.6	*92*
	XP1.13	*120*
	V1.2	*356*
	V4.2	*490*
Malvè, Mauro	X4.4	*150*
Mañanas Villanueva, Miguel Ángel	X2.1	*25*
Manzo Martínez, Alain	JP1.14	*332*
Marcos Martín, José Víctor	J3.2	*261*
	J3.6	*277*
Marín, Bienvenido	XP1.16	*131*
Marín Tobón, César Augusto	V6.5	*549*
Marques de Sá, Joaquim Pontes	J3.4	*269*
	V5.4	*521*
Martel Villagran, José	V4.2	*490*
Martí Bonmatí, Luis	X1.5	*17*
	V1.4	*364*
Martín Fernández, Marcos	X1.3	*9*
	X1.4	*13*
	J2.1	*233*
	J2.4	*245*
Martín Moreno, Javier	X3.1	*49*
Martínez Barca, Miguel Ángel	X4.4	*150*
	X4.5	*154*
	X4.6	*158*
Martínez Cortés, Juan Pablo	X2.5	*41*
	X2.6	*45*
Martínez Cuadra, Débora	X3.4	*61*
Martínez de Juan, José Luis	J1.4	*221*
	V5.1	*509*
Martínez Iranzo, Miguel	X6.2	*190*
Martínez Ruiz, Ignacio	X3.6	*69*
	J3.3	*265*
	J3.5	*273*
Martínez de Espronceda Cámara, Miguel	X3.6	*69*
	J3.3	*265*
	J3.5	*273*
Martino Casado, M. Elena	JP1.4	*293*
Massanet Vila, Raimon	JP1.12	*325*
Mateo Sotos, Jorge	V5.3	*517*
Mateos Pérez, José María	V3.3	*407*
Maya Gómez, Cristina	V3.2	*403*
Maynou Fernández, Joan	X5.3	*170*
Mayo Nogueira, Patricia	XP1.16	*131*
Mediavilla Trabada, Ángela	X2.4	*37*
Mellado Esteban, Xavier	X1.6	*21*
Méndez, Martín	V5.2	*513*
Méndez González, Gabriela	VP1.13	*470*
Méndez González, María Magdalena	VP1.13	*470*
Méndez Pérez, Juan	XP1.5	*88*
Mendoza Gómez, Ernesto	VP1.15	*475*
Merino Caviedes, Susana	J2.1	*233*
	J2.4	*245*
Miguel Jiménez, Juan Manuel	XP1.8	*100*
	V2.6	*395*
Millet Roig, José	JP1.9	*313*
Moltó, Germán	X6.2	*190*
Monasterio Bazán, Violeta	X2.5	*41*
	X2.6	*45*
Monge Argilés, Antonio	VP1.10	*459*
Monreal Romero, Humberto	VP1.16	*478*
Monteagudo Peña, José Luis	X3.2	*53*
Morales González, Óscar	JP1.15	*336*
Morales Vidal, Ricardo	JP1.17	*344*
Moreno Martínez, Eduardo	JP1.6	*301*

	JP1.7	*305*
Moreno Sánchez, Pedro Antonio	XP1.3	*80*
	XP1.4	*84*
Morera Prat, Josep	VP1.9	*455*
Moros Borgoñón, María Ángeles	V6.4	*545*
Morgenstern de Muller, Christian	X2.2	*29*
	X6.1	*186*
Muñoz Carrero, Adolfo	V6.1	*533*
Muñoz Martínez, Víctor Fernando	VP1.17	*482*
Muñoz Moreno, Emma	X1.3	*9*
	X1.4	*13*

N

Naranjo Hernández, David	V6.6	*553*
Nava Velazco, Rodrigo	V4.3	*493*
Nogués Sanmiquel, Carme	VP1.14	*472*
	VP1.15	*475*

O

Ocaña Marine, Marta	VP1.1	*423*
Ohayon, Jacques	X4.4	*150*
Olmos Gasso, Salvador	X1.2	*5*
Orini, Michele	V2.1	*375*
Ortega Quijano, Noé	JP1.10	*317*
	VP1.4	*435*
Ortega Recuero, Sergio	XP1.8	*100*
	V2.6	*395*
Ortiz Alonso, Tomás	V5.5	*525*
Osma Ruiz, Víctor	X1.1	*1*

P

Padilla Hernandez, Juan Manuel	JP1.14	*332*
	JP1.15	*336*
Pájaro Hernández, Ramón	VP1.16	*478*
Palacios, Gerardo	X3.5	*65*
Pascau González-Garzón, Javier	XP1.15	*128*
	JP1.11	*321*
	V1.3	*360*
Pascual Carrasco, Mario	V6.1	*533*
Pellicer Martínez, Antonio	X1.5	*17*
Peña Baquedano, Estefanía	X4.6	*158*
Perán González, José Ramón	JP1.1	*281*
Perera Lluna, Alexandre	X2.3	*33*
	X5.3	*170*
	JP1.12	*325*
Pérez, L.	XP1.5	*88*
Pérez Gandía, Carmen	X6.3	*194*
Pérez Martínez, Juan José	J1.4	*221*
Pérez Rodríguez, Rodrigo	XP1.9	*104*
	XP1.10	*108*
Pérez Turiel, Javier	JP1.8	*309*
Pérez Vidal, Carlos	XP1.11	*112*
Pérez Zabalza, María	X2.1	*25*
Peydro De Moya, María Francisca	VP1.12	*466*
Platero Dueñas, Carlos	XP1.17	*134*
Plaza Plaza, José Antonio	VP1.14	*472*
Poncela Pardo, José Manuel	XP1.17	*134*
Poza Crespo, Jesús	X5.2	*166*
Pozo Guerrero, Francisco del	J2.6	*253*
	J3.1	*257*
	JP1.18	*348*
	V1.6	*372*
	VP1.3	*431*
	VP1.11	*463*
	V6.3	*541*
Prados Vilchez, Antonio	X6.3	*194*
Prats Amador, Mercedes	X3.4	*61*
	V3.4	*411*
Prats Boluda, Gema	J1.4	*221*
	V5.1	*509*
Pregigueiro Soto, Eduardo	V6.1	*533*

Q

Quero Sanz, Fernando	X4.3	*146*
Quintero Gutiérrez del Álamo, Javier	V5.5	*525*

R

Raga, Silvia	J1.1	*209*
Ramis Oliver, Silvia	V3.4	*411*
Ramón Valencia, Jairo	VP1.10	*459*
Ramos Castro, Juan	J1.1	*209*
	VP1.1	*423*
Ramos González, Victoria	X3.2	*53*
Randerath, Winfried	X2.2	*29*
	X6.1	*186*
Raya López, Rafael	JP1.16	*340*
Reboso Morales, Héctor	XP1.5	*88*
Reboso Morales, José A.	XP1.5	*88*
Reig Redondo, Santiago	J2.3	*241*
	V1.3	*360*
	V3.5	*415*
Reina Tosina, Luis Javier	V6.6	*553*
Revuelta Soba, José Manuel	XP1.2	*77*
Rieta Ibáñez, José Joaquín	X1.5	*17*
	X5.6	*182*
	JP1.2	*285*
	V1.4	*364*
	V2.5	*391*
	V5.3	*517*
Rigla Cros, Mercedes	XP1.3	*80*
	XP1.4	*84*
Ripoll, Jorge	JP1.13	*329*
Riu Costa, Pere Joan	J1.3	*217*
Riutort Ozcáriz, Iván	V3.4	*411*
Rivera Farina, Pedro	JP1.8	*309*
Roa Romero, Laura María	V3.2	*403*
	V6.6	*553*
Roca Dorda, Joaquín	J1.6	*229*
	VP1.10	*459*
Roca González, Joaquín	J1.6	*229*
	VP1.10	*459*
Rodas Font, Gil	VP1.1	*423*
Ródenas Escribá, Francisco	XP1.16	*131*
Ródenas García, Juan	X1.5	*17*
	V1.4	*364*
Rodrigo Córdoba, Víctor	XP1.17	*134*
Rodríguez Ascáriz, José Manuel	XP1.8	*100*
	V2.6	*395*
Rodríguez Guisado, Ferran A.	VP1.1	*423*
Rodríguez Herrero, Agustín	X6.3	*194*
Rodríguez Matas, José Felix	X6.6	*205*

Rodríguez Pérez, Daniel X6.5 *202*
V4.5 *501*
Rodríguez Ruano, Alexia XP1.15 *128*
J1.2 *213*
J2.3 *241*
V1.3 *360*
V3.5 *415*
Rodríguez Vila, Borja J2.6 *253*
VP1.3 *431*
Rojas Martínez, Mónica X2.1 *25*
Rojas Ojeda, Juan Luis JP1.3 *289*
Rojo Álvarez, José Luis J3.4 *269*
V5.4 *521*
Rojo Pérez, Francisco Javier XP1.2 *77*
X4.2 *142*
Román Martínez, Isabel V3.2 *403*
Romero Santiago, Alejandro VP1.7 *447*
Romero Vives, María JP1.4 *293*
Rosell Ferrer, Javier J1.1 *209*
J1.3 *217*
Rosete Suárez, Alejandro VP1.2 *427*
Ruiz Bedía, Antonio JP1.16 *340*
Ruiz Fernández, Daniel X3.1 *49*
V3.6 *419*
VP1.2 *427*
Ruiz Manteca, Rafael J1.6 *229*
Ruiz Villa, Carlos Alberto X6.4 *198*
X6.6 *205*

S

Sabate, Manuel J1.1 *209*
Sabater Lleal, Maria X2.3 *33*
Sabater Navarro, José María XP1.11 *112*
JP1.17 *344*
Sacchi, Lucia V3.1 *399*
Sáenz Lechón, Nicolás X1.1 *1*
Sáez Landete, José JP1.7 *305*
Sáiz Rodríguez, Javier X6.2 *190*
X6.4 *198*
X6.6 *205*
JP1.14 *332*
JP1.15 *336*
Sánchez Calavera, M. Antonia X3.3 *57*
Sánchez González, Javier J2.3 *241*
Sánchez González, Patricia XP1.9 *104*
XP1.10 *108*
Sánchez Gutiérrez, Clara Isabel V4.1 *486*
Sánchez López de Pablo, Cristina JP1.18 *348*
Sánchez Margallo, Francisco XP1.9 *104*
J3.1 *257*
Sánchez Meléndez, César V5.3 *517*
Sánchez Morillo, Daniel JP1.3 *289*
Sánchez Terrones, Benjamín J1.3 *217*
Sancho Ruiz, Miguel VP1.11 *463*
Sanguino Botella, Javier XP1.17 *134*
Santa Marta Pastrana, Cristina V1.1 *352*
Santamaría Moya, Claudia Joana XP1.14 *124*
Santamaría Recillas, Leticia VP1.13 *470*
Santos Miranda, Juan Antonio X6.5 *202*
JP1.11 *321*
Sanz Lluch, María del Mar JP1.18 *348*
Sanz Requena, Roberto X1.5 *17*
V1.4 *364*
Sarlabous Uranga, Leonardo VP1.9 *455*
Schiavi Chiapetti, Emanuele V1.2 *356*
Schwaibold, Matthias X2.2 *29*
X6.1 *186*
Seijas, Olga J2.3 *241*
Seral García, Belén X4.3 *146*
Serrano Arriezu, Luis X3.6 *69*
J3.3 *265*
J3.5 *273*
V6.4 *545*
Serrano López, Antonio XP1.7 *96*
Serrano Olmedo, José Javier XP1.3 *80*
XP1.4 *84*
JP1.18 *348*
Server Bermejo, Ramón X4.3 *146*
Silva, José Silvestre J2.5 *249*
Simmross Wattenberg, Federico X1.4 *13*
Sisniega Crespo, Alejandro XP1.15 *128*
J1.2 *213*
J2.2 *237*
JP1.13 *329*
V1.5 *368*
V3.5 *415*
VP1.6 *443*
VP1.8 *451*
V4.6 *505*
Solana Sánchez, Javier XP1.9 *104*
XP1.10 *108*
Somolinos Cristóbal, Roberto V6.1 *533*
Soria, José Manuel X2.3 *33*
Soriano Payá, Antonio X3.1 *49*
V3.6 *419*
Sotolongo Grau, Óscar X6.5 *202*
Souto Andrés, Juan Carlos X2.3 *33*
Such Belenguer, Luis XP1.7 *96*
Sörnmo, Leif JP1.9 *313*

T

Tapias Gil, Gustavo J1.2 *213*
J2.2 *237*
V1.5 *368*
VP1.8 *451*
V4.6 *505*
Teixeira, Luisa J2.5 *249*
Temprano Matamoro, Javier X5.4 *174*
X5.5 *178*
Tobar Puente, María Carmen XP1.17 *134*
Tobón Zuluaga, Catalina X6.4 *198*
X6.6 *205*
Toledano Muñoz, Adolfo XP1.6 *92*
Torre Díez, Isabel de la V6.2 *537*
Torres Álvarez, Santiago XP1.5 *88*
Torres Cebrián, Abel V2.3 *383*
VP1.9 *455*
Tous Llull, Francisco X3.4 *61*
Traver Salcedo, Vicente V6.5 *549*
Trenor Gomis, Beatriz JP1.14 *332*
Trigo Vilaseca, Jesús Daniel X3.6 *69*
J3.3 *265*
J3.5 *273*
Tristán Vega, Antonio X1.3 *9*
X1.4 *13*
J2.1 *233*

U

Udías Moinelo, Ángel	XP1.15	*128*
	J1.2	*213*
	J2.3	*241*
	V1.3	*360*

V

Valdivieso, Manlio Fabio	JP1.11	*321*
Vallverdú Ferrer, Montserrat	X2.3	*33*
	X5.3	*170*
	JP1.12	*325*
	V2.1	*375*
Vaquero López, Juan José	XP1.15	*128*
	J1.2	*213*
	J2.2	*237*
	JP1.13	*329*
	V1.1	*352*
	V1.3	*360*
	V1.5	*368*
	V3.5	*415*
	VP1.6	*443*
	VP1.8	*451*
	V4.5	*501*
	V4.6	*505*
Vayá Salort, Carlos	X5.6	*182*
Vázquez Méndez, José Manuel	V1.6	*372*
Vegas Sánchez-Ferrero, Gonzalo	J2.1	*233*
Vélez Martínez, Óscar Andrés	XP1.14	*124*
Verdú Martín, Gumersindo	XP1.16	*131*
Vergara Ugarriza, José María	V5.2	*513*
Vergés Garcia, Eduard	V4.4	*497*
Vidal Migallón, Irina	V3.3	*407*
	VP1.6	*443*
	VP1.8	*451*
	V4.6	*505*
Vidal Samso, Joan	X2.1	*25*
Villa Polo, Pedro de la	XP1.8	*100*
	V2.6	*395*
Villanueva Padilla, Jair Asir	VP1.7	*447*
Villavicencio Chamorro, Emilio	XP1.12	*116*
	J1.5	*225*
	VP1.5	*439*
Villegas Ham, Julio	VP1.16	*478*
Villena Lozano, José Luis	J2.2	*237*
	V1.5	*368*
	V4.6	*505*

W

Wagner, Galen	V5.6	*529*
Wilford Rivera, Ingrid	VP1.2	*427*

Y

Yabar Escribanel, Leopoldo	XP1.12	*116*
	J1.5	*225*
	VP1.5	*439*
Ye, Yiyao	J1.4	*221*
	V5.1	*509*

Z

Zamarrón Sanz, Carlos	J3.2	*261*
	J3.6	*277*
Zuluaga Arias, Pilar	V5.5	*525*

Detección del espacio glotal en imágenes laríngeas mediante transformada Watershed y Merging JND

Víctor Osma Ruiz, Nicolás Sáenz Lechón, Juan I. Godino Llorente, Rubén Fraile.

Dpto. de Ingeniería de Circuitos y Sistemas, Universidad Politécnica de Madrid, Ctra. Valencia, Km. 7, 28031, Madrid, España, (vosma@ics.upm.es, nicolas.saenz@upm.es, igodino@ics.upm.es, rfraile@ics.upm.es)

Resumen

El presente artículo describe un nuevo método para la detección del espacio glotal en imágenes laríngeas obtenidas de vídeos de alta o baja velocidad. El proceso de detección basa su eficacia en la combinación de varias técnicas de gran relevancia en el campo del tratamiento digital de imágenes. Una de estas técnicas es la transformada Watershed, que junto con varios tipos de Merging y un proceso final de predicción lineal, hacen posible la detección automática en un 99% de las imágenes analizadas. La potencia del método se ve incrementada por la ausencia de cualquier tipo de inicialización y por no imponer condiciones estrictas sobre las características de las imágenes a procesar. Evidentemente, es importante que el algoritmo integre información a priori del espacio glotal, pero este conocimiento es bastante relajado comparado con las condiciones impuestas por otros trabajos que también intentan la segmentación.

1. Introducción

La forma de vida actual ha producido un aumento de las patologías vocales, haciendo cada vez más necesario un buen diagnóstico de las mismas. Esto ha contribuido al desarrollo de mecanismos de visualización y herramientas software orientados a facilitar y hacer más preciso el trabajo del profesional médico. Uno de los métodos más útiles para la detección de patologías es la observación directa de la vibración de las cuerdas vocales durante la fonación.

Existen dos técnicas fundamentales que permiten registrar el movimiento vibratorio de las cuerdas vocales [1]: grabaciones de alta velocidad y grabaciones de baja velocidad con luz estroboscópica (en adelante *grabaciones estroboscópicas* o *vídeos estroboscópicos*).

Las primeras permiten almacenar fotogramas de las cuerdas vocales durante la fonación a gran velocidad (2000 fotogramas por segundo).

El segundo sistema usa velocidades de grabación mucho menores, en torno a 25 fotogramas por segundo, velocidad claramente insuficiente para registrar un ciclo de vibración, ya que las cuerdas se mueven a un ritmo de 50 a 300 Hz dependiendo de la persona y su sexo. La solución pasa por realizar un submuestreo haciendo uso de cortos destellos luminosos. De esta forma se consigue una ilusión óptica que permite la visualización del ciclo vibratorio de las cuerdas [1]. No obstante, la difícil sincronización entre el destello luminoso, la frecuencia de vibración de las cuerdas y la velocidad de grabación del vídeo, introduce errores en las imágenes capturadas mediante esta técnica de los que están exentas las imágenes tomadas con sistemas de alta velocidad. Los principales problemas son: cambios de iluminación, borrosidad y falta de continuidad en la secuencia de imágenes [1].

Existen otros problemas que afectan a ambos tipos de sistemas: rotación de la cámara, movimientos laterales de la cámara y/o del paciente que producen la deslocalización de las cuerdas vocales. Si bien, los problemas son más graves en las grabaciones estroboscópicas, porque para registrar el mismo número de ciclos de vibración es necesario un tiempo de grabación mucho mayor.

Por si todo ello fuera poco, las fuentes de iluminación son diferentes de un sistema a otro, lo que introduce una variabilidad de la iluminación inter-vídeo. En grabaciones estroboscópicas, el sistema de iluminación produce además una gran variación intra-vídeo.

La detección del espacio glotal (o glotis [1]) en imágenes laríngeas no es por tanto una tarea sencilla; sin embargo resulta una operación fundamental para el cálculo de numerosos parámetros de fonación, ya sea directamente o a través de alguna representación (forma de onda glotal [2], perfiles de vibración [3], quimogramas [4], relación de amplitudes de vibración, relación de periodos de vibración, medidas en fases de apertura y cierre, etc...[5]) y también supone, en ocasiones, un paso previo para la segmentación de las cuerdas vocales [3].

Todas estas utilidades han hecho necesaria la aplicación de numerosas técnicas de tratamiento digital de imagen orientadas a la segmentación de la glotis de forma más o menos automática, desde las técnicas basadas en procesado clásico de imágenes (umbralización, filtrado, operaciones morfológicas, etc...) [6] hasta los modernos contornos activos, *snakes* [5;7] y los *balloon models* [3], pasando por las conocidas técnicas de crecimiento de región [2;4].

El principal problema de todas estas técnicas es que resultan muy dependientes del punto de inicialización del proceso de segmentación, además de ser altamente sensibles al ruido. Existen trabajos como el de Palm [3], que con una serie de variaciones sobre los métodos de *snakes* consigue mejorar el comportamiento ante el ruido, además de independizarse en cierta medida de la

inicialización, pero a cambio se ve obligado a establecer un criterio de parada realmente fuerte, al buscar la glotis como un objeto oscuro y centrado en la imagen, cosa que no ocurre en muchas imágenes estroboscópicas debido a los movimientos y problemas de iluminación anteriormente descritos. En [2] se busca el punto inicial mediante una técnica de umbralización avanzada basada en el histograma de la imagen. Este método da muy buenos resultados con los vídeos de alta velocidad analizados en el artículo. Sin embargo, cuando los vídeos son estroboscópicos es difícil distinguir mediante umbralización la glotis de otras zonas oscuras con un nivel de gris semejante. En [7], la inicialización se consigue analizando previamente las diferencias existentes entre fotogramas correlativos para detectar zonas de movimiento (*Motion Energy Images*). Como el anterior, el método es difícil de aplicar en vídeos estroboscópicos donde el movimiento no sólo depende de la vibración de las cuerdas vocales sino de los ya citados movimientos de la cámara y/o del paciente.

El nuevo método que se propone en este artículo no necesita ningún tipo de inicialización y el único conocimiento a priori que integra es realmente generalizable a cualquier imagen de las cuerdas vocales, al basarse en características que siempre debe cumplir la glotis para que un observador humano pudiera reconocerla. La señal de parada del proceso de detección aprovecha también las características de la visión humana para distinguir niveles de gris (JND – *Just Noticeable Difference*). Estos tres aspectos hacen del sistema una herramienta útil para la detección de la glotis en cualquier tipo de imágenes, ya provengan de vídeos de alta velocidad con una buena calidad o de vídeos estroboscópicos de baja velocidad con los problemas inherentes a su técnica.

2. Transformada Watershed y Merging

La transformada *Watershed* es una de las herramientas más valoradas en el campo de la segmentación digital de imágenes [8]. Su éxito radica en las ventajas que introduce esta herramienta para dividir la imagen en regiones claramente delimitadas, frente a otros métodos que devuelven una segmentación de líneas inconexas que permiten la diferenciación de objetos a simple vista pero resultan difíciles de manejar para un sistema automático.

El concepto de *watersheds* proviene del mundo de la topografía y se refiere a la división de un terreno en sus cuencas de recepción de agua. Cuando llueve sobre ese terreno, las gotas de agua descienden desde el punto donde caen hasta el lugar más profundo posible, siguiendo el camino de mayor desnivel.

Para llevar este concepto al mundo del procesado digital de imágenes, se interpretan las imágenes como superficies donde el nivel de gris representa la altura de cada píxel, considerándose el blanco (nivel 255) como la máxima altura y el negro (nivel 0) como la mínima. Después se simula una lluvia sobre la imagen, de forma que cuando una gota de agua cae sobre un píxel baja buscando el camino de máximo desnivel hasta el punto mínimo más cercano. Todos los píxeles que dirigen sus gotas hacia el mismo mínimo formarán parte de la misma cuenca de recepción y serán etiquetados con el mismo identificador [8]. Una implementación eficiente de este método se presenta en [9].

El objetivo es que cada cuenca de recepción represente un objeto en la imagen; sin embargo la mayor parte de las veces el resultado es frustrante ya que aparecen miles de cuencas donde sólo se esperaban unas pocas. Este problema se denomina *sobresegmentación* y es debido principalmente al ruido en la imagen [8].

Una solución a este problema pasa por preprocesar la imagen. En este sentido una práctica muy extendida es la umbralización del gradiente [10]. En este caso, la transformada *Watershed* se aplica sobre el gradiente de la imagen, que es donde más sentido tiene ya que éste posee los máximos justo en los bordes de los objetos. Con esta técnica se consigue eliminar de la imagen a procesar bordes insignificantes carentes de información.

Sin embargo, esto por si solo no resuelve completamente el problema y hay que buscar un post-procesado del resultado. La mejor solución consiste en realizar una unión de las diferentes cuencas siguiendo distintos criterios descritos en la literatura [8;11]. Esta unión de cuencas es lo que denominamos *Merging*.

En líneas generales todos estos métodos se basan en la realización continua de iteraciones sobre la transformada *Watershed*. En cada iteración, la herramienta calcula cuáles son las dos cuencas vecinas que pueden unirse con un menor coste y las fusiona. El proceso finalizará cuando sólo queden en la imagen el número de cuencas deseado (idealmente una por objeto) o cuando el menor coste de unión supere un umbral establecido. La definición de la función coste es lo que esencialmente diferencia unos métodos de otros.

En nuestro caso vamos a emplear un proceso de *Merging* como el definido teóricamente en [11], donde la función de coste se calcula según el JND de los distintos niveles de gris de la imagen. El JND representa la sensibilidad del sistema visual humano a los cambios de luminancia. El ojo humano no es capaz de diferenciar determinados cambios de luminancia; como ejemplo, representando la luminancia en términos de nivel de gris de una imagen, no seríamos capaces de distinguir entre un nivel 80 y un nivel 85. Además, esta insensibilidad no sigue una pauta lineal, siendo el ojo menos sensible a los cambios de luminancia en niveles oscuros que en claros.

La ecuación 1 permite calcular esta sensibilidad T(x,y) en función del nivel de gris I(x,y) considerado.

$$T(x,y)=\begin{cases} 17\cdot\left(1-\sqrt{\frac{I(x,y)}{127}}\right)+3 & \text{Si I}(x,y)\le 127 \\ \frac{3}{128}\cdot\left(I(x,y)-127\right)+3 & \text{Resto} \end{cases}$$

Ecuación 1. *Fórmula para el cálculo del JND.*

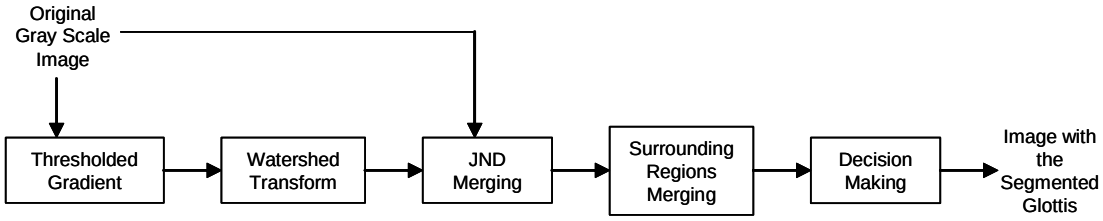


Figura 1. *Esquema del proceso seguido para la segmentación de la glotis.*

3. Método de segmentación y resultados

El método seguido para lograr la segmentación de la glotis es el que se presenta de forma esquematizada en la figura 1.

En el primer paso convertimos la imagen original en color (RGB) a escala de grises, mediante una transformación al modelo YIQ del que tomamos la luminancia "Y".

Posteriormente obtenemos la transformada *Watershed* del gradiente de la imagen, previamente umbralizado con un valor de 2. Es decir, aquellos píxeles del gradiente que no superan el valor 2 son colocados a cero y por tanto son convertidos en mínimos, que sólo podrán pertenecer al interior de una cuenca. De esta forma se consigue reducir el número inicial de estas en aproximadamente un 20%, eliminando cuencas insignificantes debidas a la presencia de ruido en la imagen. El umbral de gradiente se ha obtenido empíricamente tras analizar el comportamiento de todas las imágenes empleadas en las pruebas.

El segundo paso consiste en una operación de *Merging* basado en JND. La función de coste para la unión de cuencas se calcula según indica la expresión de la ecuación 2, donde *mR*i representa el valor medio de gris en cada una de las cuencas *Ri* y *LimitArea* representa un valor límite de área (número de píxeles de las cuencas) por debajo del cual se favorece la unión y por encima del cual se penaliza.

$$F_c = \left[\left|mR_1 - mR_2\right| - MinJND(mR_1, mR_2) + 255\right] \cdot \frac{MinArea(R_1, R_2)}{LimitArea}$$

Ecuación 2. *Función coste para Merging.*

El área límite se establece también empíricamente en un 0,5% del área total de la imagen. Esto permite que las regiones muy pequeñas disminuyan su función coste a pesar de que en un principio pudieran resultar distintas al ojo. Este hecho no rompe la filosofía inicial, ya que al comienzo las cuencas, debido a la sobresegmentación inherente a las *watersheds*, tendrán áreas muy pequeñas y por tanto pueden existir pequeñas regiones que perteneciendo a grandes zonas con nivel de gris similar estén por encima del umbral de insensibilidad del ojo. Con esta modificación de la función coste permitimos que estas áreas se unan con sus vecinas más similares. En definitiva lo que se consigue es aislar aún más el proceso de segmentación de los problemas introducidos por el ruido y la pobre iluminación de las imágenes estroboscópicas. La idea es permitir la unión de cuencas mientras la función de coste entregue resultados inferiores a 255, ya que por debajo de ese nivel el sistema visual humano considera que los niveles medios de gris de las cuencas a unir son idénticos (no es capaz de distinguirlos).

La función JND utilizada en la ecuación 2 sigue en esencia la expresión indicada en la ecuación 1, pero hemos introducido una modificación que mejora significativamente los resultados. El umbral de visualización se coloca a 255 para valores de gris superiores al 90% del máximo valor del histograma de la imagen. Esto es lo mismo que decir que todas las regiones claras de la imagen son indistinguibles entre si. Con esta condición, el número de objetos resultantes después del proceso de *Merging* se ve reducido drásticamente, pero seguimos detectando perfectamente la glotis al tratarse esta de un objeto oscuro.

Tras el segundo paso la imagen quedará segmentada como muestra el ejemplo de la figura 2. Puede observarse cómo la glotis aparece perfectamente segmentada, además de otras zonas de la imagen con nivel de gris homogéneo para el sistema visual humano. Las zonas claras de la imagen aparecen todas unidas como si de un único objeto se tratara.

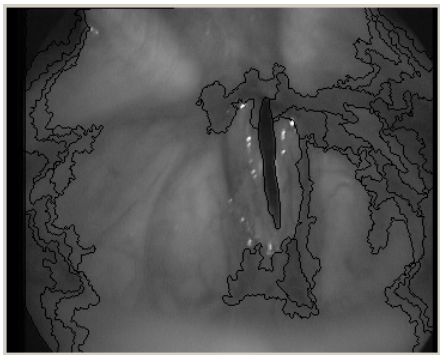


Figura 2. *Segmentación de la glotis tras el primer Merging.*

El tercer paso consiste en otra operación de *Merging,* esta vez destinada a unir cuencas que posean alguna vecina con nivel medio de gris inferior al suyo propio. Ahora se trata de reducir el número de objetos segmentados uniendo regiones que no pueden ser glotis. Como siempre, nos basamos en las decisiones que tomaría un observador humano y evidentemente este siempre esperaría que la glotis fuera el objeto más oscuro de todos los que la rodean.

La división obtenida tras el tercer paso será como la mostrada en el ejemplo de la figura 3. El número de objetos presentes en la imagen es ya muy reducido.

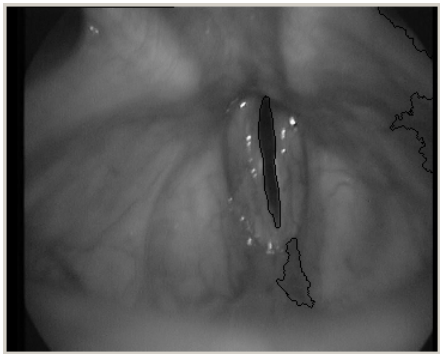


Figura 3. *Segmentación de la glotis tras el segundo Merging.*

El último paso está constituido por un proceso de clasificación mediante el que se pretende distinguir la glotis del resto de objetos presentes en la imagen. Los defectos laterales se eliminan por tener un nivel medio de gris demasiado bajo. El objeto de fondo se elimina porque es el que mayor área tiene de la imagen. Para distinguir entre el resto de objetos (sombras) y la glotis entrenamos un clasificador discriminante [12] basado en momentos invariantes. La idea es detectar la glotis principalmente por su forma. Para entrenar el predictor se han utilizado el 88% de las imágenes disponibles (98 fotogramas recogidos de 13 vídeos sobre un total de 15), lo que nos entrega 263 objetos sombra y 98 objetos glotis. El resto (13 fotogramas de los 2 vídeos restantes) se han dejado fuera para después validar los resultados.

La glotis se ha detectado con éxito en el 99% de las imágenes usadas para entrenamiento y en todas las imágenes de validación. Sólo en un 25% de las imágenes hubo que cambiar el umbral de coste, principalmente debido a grandes variaciones en el tamaño de la glotis.

La figura 4 recoge un ejemplo de la detección de la glotis incluso cuando ésta aparece descentrada y cortada.

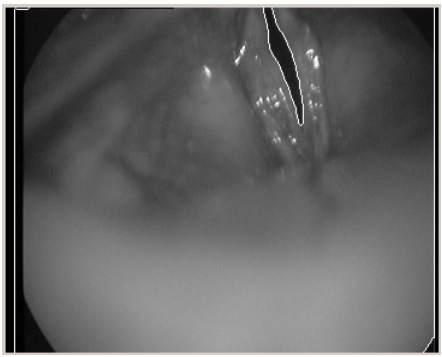


Figura 4. *Segmentación de una glotis descentrada y cortada.*

4. Conclusiones

Se ha presentado un método para la segmentación automática de la glotis que entrega buenos resultados incluso con imágenes estroboscópicas de iluminación pobre. El método se ha demostrado muy robusto ante los problemas de iluminación inter-vídeo e intra-vídeo.

El método no necesita ningún tipo de inicialización ni criterio de parada estricto, ya que se comporta como lo haría un observador humano, por distinción de zonas con nivel de gris homogéneo.

Se ha logrado detectar la glotis en el 99% de las imágenes de entrenamiento y en todas las imágenes de validación.

Agradecimientos

Investigación realizada bajo programa TEC 2006-12887-C02-02 del Ministerio de Ciencia y Tecnología (España)

Referencias

[1] Baken, R. J. and Orlikoff, R. F., *Clinical measurement of speech and voice*, 2 ed., Singular, 2000.

[2] Yan, Y., Chen, X., and Bless, D., "Automatic tracing of vocal-fold motion from high-speed digital images," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 53, no. 7, pp. 1394-1400, July2006.

[3] Palm, C., Lehmann, T. M., Bredno, J., Neuschaefer-Rube, C., Klajman, S., and Spitzer, K., "Automated analysis of stroboscopic image sequences by vibration profiles," in *Proceedings of the 5th International Workshop on Advances in Quantitative Laryngology, Voice and Speech Research*, Groningen, Netherlands, Apr.2001.

[4] Wittenberg, T., Moser, M., Tigges, M., and Eysholdt, U., "Recording, processing, and analysis of digital high-speed sequences in glottography," *Machine Vision and Applications*, vol. 8, pp. 399-404, 1995.

[5] Manfredi, C., Bocchi, L., Bianchi, S., Migali, N., and Cantarella, G., "Objetive vocal fold vibration assessment from videokymographic images," *Biomedical signal processing and control*, vol. 1, no. 2, pp. 129-136, 2006.

[6] Sáenz-Lechón, N., Osma-Ruiz, V. J., and Godino-Llorente, J. I., "Kymogram synthesis from pre-recorded low speed video data," in *Proceedings of IEEE EMBS/BMES*, vol. 1, pp. 1088-1089, Oct.2002.

[7] Friedl, S. and Wittenberg, T., "Automatic segmentation of vocal folds using active shape models," in *Proceedings of the 6th International Workshop on Advances in Quantitative Laryngology, Voice and Speech Research*, Hamburg, Germany, Apr.2003.

[8] Bleau, A. and Leon, L. J., "Watershed-based segmentation and region merging," *Computer Vision and Image Understanding*, vol. 77, no. 3, pp. 317-370, Mar.2000.

[9] Osma-Ruiz, V. J., Godino-Llorente, J. I., Sáenz-Lechón, N., and Gómez-Vilda, P., "An improved watershed algorithm based on efficient computation of shortest paths," *Pattern Recognition*, vol. 40, no. 3, pp. 1078-1090, 2007.

[10] Hernandez, S. E. and Barner, K. E., "Joint region merging criteria for watershed-based image segmentation," in *Proceedings of IEEE ICIP 2000*, vol. 2, pp. 108-111, Sept.2000.

[11] Shen, D. F. and Huang, M. T., "A watershed-based image segmentation using JND property," in *Proceedings of IEEE ICASSP 2003*, vol. 3, pp. 377-380, Apr.2003.

[12] Duda, R. O., Hart, P. E., and Stork, D. G., *Pattern Classification*, 2 ed., Wiley-Interscience, 2001.

Generación de un Modelo Estadístico Multirresolución de Formas 3D

E. García [1], S. Olmos [2,4], S. Baldassarri [3,4]

[1] Departamento de Matemáticas y Computación, Universidad de La Rioja, España, elsa.garcia@unirioja.es
[2]Grupo de Tecnología de las Comunicaciones (GTC), Universidad de Zaragoza
[3]Grupo de Informática Gráfica Avanzada (GIGA), Universidad de Zaragoza
[4]Instituto de Investigación e Ingeniería de Aragón (I3A), Zaragoza, España, {olmos,sandra}@unizar.es

Resumen

En el ámbito de informática gráfica los algoritmos de simplificación de geometría se aplican esencialmente a objetos de forma independiente. Por ello, las geometrías simplificadas no tienen correspondencia geométrica. En este trabajo se propone una metodología para la simplificación conjunta de la geometría de poblaciones de objetos 3D. El método se basa en simplificar la forma media utilizando como atributos tanto la geometría de la forma media como la variabilidad geométrica en la población. Además se define una nueva métrica de evaluación de prestaciones. Se presentan experimentos de validación en un conjunto de estructuras cerebrales y su comparación con el método de eliminación de vértices.

1. Introducción

El análisis multirresolución ha sido utilizado extensivamente en el dominio de señales e imágenes médicas. Básicamente consiste en proporcionar una descripción multiescala, denominada pirámide multirresolución, de una señal/imagen utilizando técnicas de suavizado y diezmado. Una de las aplicaciones típicas es la segmentación tanto de imágenes como señales biomédicas, donde el objetivo es detectar la presencia de fronteras. Una descripción multiescala de las fronteras y su correspondiente análisis conjunto permite una mayor robustez de resultados, por ejemplo reduciendo la presencia de falsos positivos, así como mejorando la sensiblidad empezando la detección en determinadas escalas con mejor relación señal a ruido [1, 2]. Además de la mejora de prestaciones en términos de robustez, se suele conseguir un ahorro computacional importante debido a que las escalas de menor detalle presenta una dimensionalidad mucho menor unido a la existencia de algoritmos eficientes de generación de la pirámide multirresolución.

En el campo específico de la segmentación de imágenes médicas es necesario introducir información *a priori* de la geometría del órgano a segmentar, de forma similar a las técnicas basadas en el filtro adaptado. Una forma de hacerlo es mediante modelos estadísticos aprendidos en un conjunto de aprendizaje [3]. Hasta la fecha los modelos estadísticos utilizados se estiman en la escala de mayor resolución, ya que es donde se dispone de las imágenes observadas. En el proceso de segmentación se realiza un ajuste de los parámetros (posición, orientación, escalado) del modelo estadístico y la pirámide multirresolución de la imagen objetivo.

Sería muy conveniente poder disponer de una descripción multirresolución del modelo estadístico para que durante el proceso de ajuste las características espaciales/temporales y frecuenciales tanto del modelo estadístico como de las imágenes fueran comparables en cada una de las escalas analizadas.

En este trabajo se propone una metodología para la construcción de modelos estadísticos multirresolución de formas geométricas tridimensionales que pueda ser útil para una etapa posterior de segmentación automática de órganos en imágenes médicas.

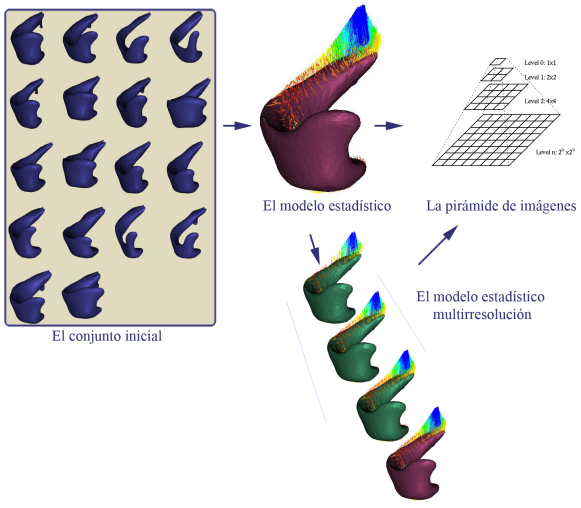


Figura 1. *Ejemplo del modelo estadístico multirresolución de un conjunto de formas 3D.*

2. El modelo estadístico multirresolución

En el ámbito de la informática gráfica, un modelo multirresolución es una representación que incluye el objeto 3D inicial y sus simplificaciones o niveles de detalle. Normal-

mente, estos niveles de detalle se obtienen mediante múltiples técnicas de simplificación, cuyo principal objetivo es generar una o varias aproximaciones del modelo 3D original eliminando detalles redundantes. Estas técnicas aplican iterativamente distintas operaciones geométricas como la contracción de aristas [4], la eliminación de vértices [5], la agrupación de vértices [6], etc.

Algunos métodos de simplificación introducen información adicional a las características geométricas del modelo. Esta información está relacionada con la apariencia del modelo como puede ser normales, colores, o texturas [7]. Estos algoritmos se aplican exclusivamente sobre objetos individuales. Recientemente se han estudiado diferentes métodos de simplificación para mallas deformables o que varían con el tiempo [8] [9].

Para la construcción de modelos estadísticos multirresolución de formas geométricas 3D, es necesario definir una nueva metodología para la simplificación conjunta de todos los objetos de una población dada.

A continuación se presenta la notación que se utiliza a lo largo de esta sección. La forma media se representa por una malla con su conjunto de vértices V y un conjunto de triángulos T. Cada vértice $v \in V$ tiene asociada una posición en el espacio tridimensional $\mathbf{p}_v \in \mathbb{R}^3$ y un conjunto de l vectores ponderados denotados por $\mathbf{w}_v = \mathbf{m}_v\mathbf{u} \in \mathbb{R}^{3l}$ donde $\mathbf{m}_v$ son los l modos de variación y $\mathbf{u}$ es un vector de l pesos. Estos dos elementos (la posición $\mathbf{p}_v$ y los modos ponderados $\mathbf{w}_v$) forman un vector $\mathbf{z}_v = \begin{pmatrix} \mathbf{p}_v \\ \mathbf{m}_v\mathbf{u} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{p}_v \\ \mathbf{w}_v \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{3+3l}$. Cada triángulo $t \in T$ se representa por una tripleta de vértices $(\mathbf{z}_1, \mathbf{z}_2, \mathbf{z}_3)$.

El algoritmo de simplificación estadística. El nuevo método de simplificación pertenece al tipo de métodos basados en la contracción iterativa de aristas. Después de cada contracción $(v_1, v_2) \rightarrow v$, se genera un nuevo vértice v. A continuación se describen los detalles de cómo nuestro método resuelve esta operación.

El primer problema a resolver consiste en seleccionar la arista a contraer. Para ello se define una nueva métrica de coste QS^v para cada vértice v de la forma media. A la hora de definir una métrica de coste es esencialmente importante considerar, aparte de la geometría del objeto, la información de la variación de las instancias con respecto a la forma media. La métrica que se propone en este trabajo está basada en la utilizada en el método de Hoppe para simplificar mallas con atributos de apariencia. Más detalles en [7].

La nueva métrica de coste QS^v es la suma de las métricas asociadas a los triángulos adyacentes al vértice $AT_v \subset T$ ponderados por el área del triángulo:

$$QS^v(\mathbf{z}) = \sum_{t \in AT_v} area(t) \cdot QS^t(\mathbf{z}) \qquad (1)$$

donde QS^t, la métrica cuádrica asociada al triángulo t, se calcula de la siguiente forma:

$$QS^t(\mathbf{z}) = QS^t_p(\mathbf{z}) + \sum_{i=1}^{3l} QS^t_{w_i}(\mathbf{z}) \qquad (2)$$

El término que expresa el error geométrico QS^t_p es la distancia al cuadrado del punto $\mathbf{p}$ a su proyección en el plano $P \subset \mathbb{R}^3$ definido por el triángulo t. El segundo término $QS^t_{w_i}$, que describe el error estadístico, es la suma de las desviaciones al cuadrado entre el valor de los modos $\mathbf{w}_i$, $i = 1.,3l$ en el punto $\mathbf{p}$ y el valor de los modos en el punto proyectado obtenido por interpolación de los vértices del triángulo t . Es la extensión del término de error en los atributos de la métrica de Hoppe [7] para incluir la información de los modos de variación.

La métrica de coste se utiliza para seleccionar la arista de la forma media que se va a contraer. Según la definición de la métrica, cuánta más variabilidad tenga una arista a lo largo de todo el conjunto, menos probabilidad tiene de ser seleccionada. Una vez hecho esto, se seleccionan las aristas en cada una de las instancias del conjunto por su correspondencia con los vértices de la forma media.

El segundo problema a resolver consiste en determinar el valor que tendrá el nuevo vértice generado al contraer las aristas tanto en la forma media como en cada una de las instancias.

Después de contraer una arista de la forma media $(v_1, v_2) \rightarrow v$, se sitúa el nuevo vértice en la posición v que minimiza la métrica de coste asociada al mismo, definida como la suma de las métricas de coste en los extremos de la arista $QS^v = QS^{v_1} + QS^{v_2}$. El valor del nuevo vértice $\mathbf{z}_v$ se obtiene resolviendo el sistema lineal correspondiente a igualar a cero el gradiente de su métrica de coste QS^v. Como QS^v es cuadrática, el gradiente es igual a $\nabla QS^v(\mathbf{z}) = 2\mathbf{A}\mathbf{z}+2\mathbf{b}$. Resolviendo $\nabla QS^v = 0$, el valor obtenido para $\mathbf{z}$ es igual a $-\mathbf{A}^{-1}\mathbf{b}$.

Después de contraer una arista de la instancia i, $(v_{i,1}, v_{i,2}) \rightarrow v_i$, donde la arista se obtiene como resultado de la correspondencia de puntos con los extremos de la arista contraída en la forma media $(v_1, v_2) \rightarrow v$, la posición geométrica del nuevo vértice v_i de la instancia i se calcula de la siguiente forma:

$$\mathbf{p}_{v_i} = \mathbf{p}_v + \mathbf{e}(\mathbf{p}_{v_{i,1}} - \mathbf{p}_{v_1}) + (1 - \mathbf{e})(\mathbf{p}_{v_{i,2}} - \mathbf{p}_{v_2}) \quad (3)$$

donde **e** y (1-**e**) son las coordenadas baricéntricas de la proyección del punto simplificado $\mathbf{p}_v$ de la forma media respecto a la arista (v_1, v_2).

Después de la simplificación de cada una de las mallas de las instancias del conjunto inicial, se construye un nuevo PDM para el conjunto simplificado: se genera la nueva forma media como el promedio de las posiciones de los vértices de cada una de las instancias y se calculan los nuevos modos de variación mediante análisis por componentes principales (PCA) de las desviaciones de las instancias simplificadas respecto a la media.

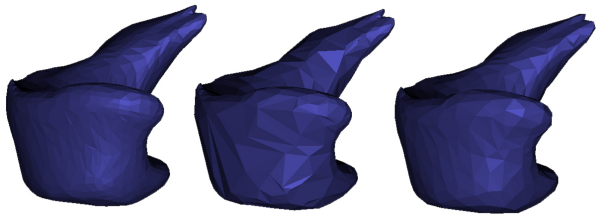


Figura 2. *De izda. a dcha.: malla inicial de una instancia (1506 puntos), y mallas simplificadas (754 puntos): con el método de eliminación de vértices y con el método propuesto.*

3. Experimentos y Resultados

Los datos iniciales se tomaron de un conjunto de 18 estudios de resonancia magnética (MRI) de cerebros de sujetos normales. Las imágenes y las correspondientes segmentaciones están disponibles en el Internet Brain Segmentation Repository del Hospital General de Massachussets [10]. A partir de las imágenes binarias de las segmentaciones, se construyó un modelo de distribución de puntos (PDM) de la superficie de 7 estructuras de cada hemisferio (formando un total de 14 estructuras): ventrículo lateral, tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido, hipocampo y amígdala. Para ello se crea una malla de la superficie muy densa y se buscan las correspondencias mediante un algoritmo iterativo que combina registro no rígido y ajuste robusto de puntos (RPM)[11]. Luego se determina la forma media de cada estructura calculando iterativamente alineamiento procrustes y promediando las coordenadas. Más detalles en [12].

Para este estudio se ha seleccionado una de las estructuras con mayor densidad de puntos, el ventrículo lateral izquierdo (LLV). Para generar el modelo multirresolución, se ha simplificado, en diferentes resoluciones, un conjunto de 18 LLV usando el método de simplificación estadística propuesto (implementado usando VTK [13]) y el método de eliminación de vértices [5]. Para la comparación se ha seleccionado el método de eliminación de vértices porque mantiene la correspondencia de puntos entre la forma media y las instancias del conjunto después de simplificar. Aunque se podían haber escogido otros métodos, éstos se tendrían que modificar considerablemente para poderse aplicarse a conjuntos de objetos.

Inicialmente, la forma media y las instancias son mallas triangulares de 1506 vértices cada una. Una vez realizadas las sucesivas simplificaciones, cada malla tiene 1355 vértices (una reducción del 10 %), 1054 vértices (30 %) y 754 vértices (50 %).

La figura 2 presenta la diferencia entre la malla inicial y la malla después de una reducción del 50 % con el método de eliminación de vértices y con el método propuesto para una instancia del conjunto. La imagen muestra claramente que el algoritmo de simplificación estadística propuesto mejora la calidad de la simplificación, esta mejora en la calidad se cuantifica numéricamente para todo el conjunto en la siguiente sección.

4. Análisis de la calidad de los resultados

A continuación se presenta la notación que se utiliza a lo largo de esta sección.

- Dadas dos mallas E_1 y E_2 y un punto $p \in E_1$ su punto más cercano en E_2, denotado por $N(p, E_2)$ es equivalente a decir que existe un punto $q \in E_2$, tal que la distancia euclídea entre los dos puntos $d(p, q)$ es la mínima.
- Dadas dos mallas E_1 y E_2 y un punto $p \in E_1$ su punto correspondiente $q \in E_2$ se denota por $C(p, E_2)$. PCA exige correspondencia de puntos entre la forma media y cada una de las instancias.

Para analizar la calidad del modelo multirresolución se necesita una métrica de evaluación, distinta de la métrica de coste utilizada en el proceso de simplificación, para cuantificar la desviación geométrica entre las mallas iniciales y las simplificadas del conjunto para cada resolución. El cálculo de esta métrica se describe a continuación.

Sean E_o y E_s la malla inicial y simplificada de la forma media y $E_{o,i}$ y $E_{s,i}$ la malla inicial y simplificada de una instancia i. Para cada punto de la malla inicial de la instancia i, $p \in E_{o,i}$, se calcula la distancia de p a la malla simplificada de dicha instancia $E_{s,i}$, denotada por $D(p, E_{s,i})$ y definida como:

$$D(p, E_{s,i}) = d(p, C(N(C(p, E_o), E_s), E_{s,i})) \quad (4)$$

Se encuentra en primer lugar el punto más cercano para cada punto de la malla inicial de la forma media y se calcula la distancia euclídea entre los dos puntos. En segundo lugar, se calcula también la distancia entre los puntos correspondientes de los dos anteriores para cada una de las instancias.

Como esta distancia no es simétrica, el proceso se repite, pero en este caso para cada punto de la malla simplificada de la instancia i, $q \in E_{s,i}$, se calcula la distancia a la malla inicial $E_{o,i}$.

$$D(q, E_{o,i}) = d(q, C(N(C(q, E_s), E_o), E_{o,i})) \quad (5)$$

Comparación de la calidad de los resultados. Las distancias calculadas en el anterior apartado (de la malla inicial a la simplificada y de la malla simplificada a la original) proporcionan información local acerca de la desviación. Sin embargo, para poder comparar los resultados obtenidos mediante dos métodos de simplificación se necesita una única medida de distancia que incluya ambas.

Por tanto, la métrica de desviación geométrica entre la malla inicial $E_{o,i}$ y la malla simplificada $E_{s,i}$ de una instancia i se define para cada punto $p \in E_{o,i}$ como

$$GD(p, E_{s,i}) = max\{D(p, E_{s,i}), D(q, E_{o,i})\} \quad (6)$$

donde $q \in E_{s,i}$ y $D(q, E_{o,i}) = d(q, r)$ con $r = p$.

Esta métrica permite comparar, visual y localmente, los resultados obtenidos por dos métodos de simplificación.

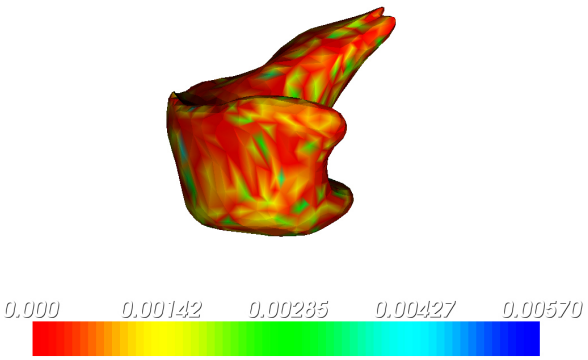


Figura 3. *Métrica de desviación geométrica de la simplificación de una instancia (50 %) calculada con el algoritmo propuesto.*

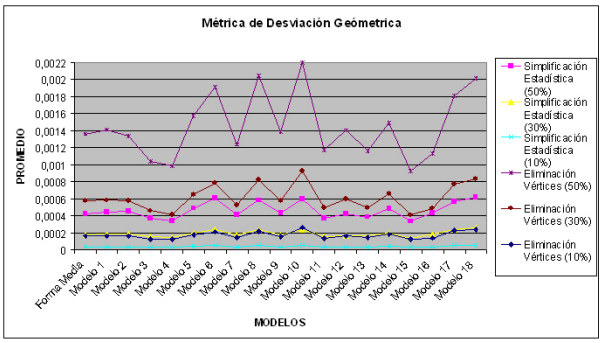


Figura 4. *Valor promedio de la métrica (AGD) de desviación geométrica calculada para nuestro método de simplificación y el método de eliminación de vértices para diferentes resoluciones.*

Además, se calculan el máximo $MGD_i(E_{o,i}, E_{s,i})$ y la media $AGD_i(E_{o,i}, E_{s,i})$ de esta métrica para cada instancia i para poder elegir el método que produzca mejores resultados.

$$MGD_i(E_{o,i}, E_{s,i}) = \max_{p \in E_{o,i}} GD(p, E_{s,i}) \qquad (7)$$

$$AGD_i(E_{o,i}, E_{s,i}) = \frac{\sum_{p \in E_{o,i}} GD(p, E_{s,i})}{|E_{o,i}|} \qquad (8)$$

En la figura 3 se visualiza información local acerca de la métrica de desviación geométrica en la superficie de una instancia.

Se han calculado el máximo MGD y el promedio AGD de la métrica, tanto para el algoritmo de eliminación de vértices como para el algoritmo propuesto, con objeto de compararlos. Los resultados se muestran en la figura 4. La gráfica muestran claramente que nuestros resultados son robustos, más estables y considerablemente mejores que los obtenidos por el método de eliminación de vértices . Se puede observar también, que nuestro método minimiza la desviación geométrica a lo largo de todas las instancias del conjunto, mientras que en el algoritmo de eliminación de vértices, la desviación varía notablemente de una instancia a otra, debido a que este método utiliza únicamente la información geométrica de la forma media para seleccionar la arista a contraer.

5. Conclusiones y trabajo futuro

En este trabajo se ha propuesto una metodología para la simplificación de la geometría de conjuntos de objetos 3D con el objetivo de poder construir modelos estadísticos 3D multirresolución de geometrías de órganos. En trabajos futuros se plantea utilizar estos modelos estadísticos como información a priori en el proceso de segmentación automática.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por "Ministerio de Ciencia y Tecnología" de España Nº TIN2007-63025 y Nº TEC2006-13966-C03-02 y por el Gobierno de Aragón a través del Convenio WALQA Ref. 2004/04/86. Elsa García ha sido parcialmente financiada por el proyecto de la Universidad de La Rioja EGI08/08.

Referencias

[1] Martínez J, Almeida R, Olmos S, Rocha A, Laguna P. A wavelet-based ECG delineator: Evaluation on standard databases. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 51, sup 4, 2004, pp 570-581.

[2] Astrom M, Olmos S, Sornmo L. Wavelet-based event detection in implantable cardiac rhythm management devices. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 53, sup 3, 2006, pp 478-484.

[3] Cootes T, Taylor C, Cooper D, Graham J. Training models of shape from sets of examples. *Actas del 3rd British Machine Vision Conference*, 1992, pp 9-18.

[4] Garland M, Zhou Y. Quadric-based simplification in any dimension. *ACM Trans. Graph.*, vol 24, sup 2, 2005, pp 209-239.

[5] Schroeder W, Zarge J, Lorensen W. Decimation of triangle meshes. *SIGGRAPH Comput. Graph.*, vol 26, sup 2, 1992, pp 65-70.

[6] Lindstrom P. Out-of-core simplification of large polygonal models. *Actas del SIGGRAPH '00*, 2000, pp 259-262.

[7] Hoppe H. New quadric metric for simplifying meshes with appearance attributes. *Actas del IEEE Visualization '99*, San Francisco, 1999, pp 59-66.

[8] Kircher S, Garland M. Progressive multiresolution meshes for deforming surfaces. *Actas del SCA '05*, NY, USA, 2005, pp 191-200.

[9] Huang F, Chen B, Chuang Y. Progressive deforming meshes based on deformation oriented decimation and dynamic connectivity updating. *Actas del SCA '06*, Switzerland, 2006, pp 53-62.

[10] Página web del Internet Brain Segmentation Repository(IBSR), http://www.cma.mgh.harvard.edu/ibsr/, 2005.

[11] Chui H, Rangarajan A. A new point matching algorithm for non-rigid registration. *Comput. Vis. Image Underst.*, vol 89, sup 2-3, 2003, pp 114-141.

[12] Bossa M, Olmos S. Modelos estadísticos de transformaciones de similaridad: construcción de un modelo de pose multiobjeto. *Actas del CASEIB'06*, Pamplona, 2006, pp 193-196.

[13] Schroeder W, Martin K, Lorensen B. The visualization toolkit, an object-oriented approach to 3D graphics. Prentice Hall, 1996.

Una Herramienta para el Procesado y Visualización de Imágenes de Resonancia Magnética de Tensor de Difusión

R. Cárdenes Almeida, E. Muñoz Moreno, A. Tristán Vega, M. Martín Fernández

Laboratorio de Procesado de Imagen, (LPI), Departamento de Teoría de la Señal y Com. e Ing. Telemática, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {ruben, emunmor, atriveg, marcma}@lpi.tel.uva.es

Resumen

En este artículo, se presenta una herramienta software para el análisis, procesado y visualización de imágenes médicas con un módulo específico para imágenes de resonancia magnética de tensor de difusión. Esta modalidad lleva varios años siendo analizada en investigación, pero aún es poco utilizada en prácticas clínicas rutinarias, por su complejidad y su relativa novedad. Por ello, se propone una aplicación de fácil manejo, que facilite a los especialistas médicos (neurólogos y neurocirujanos) la visualización de lesiones no visibles con otras modalidades. Además, se pretende proporcionar a la comunidad científica una herramienta útil para la investigación, que permita visualizar y comparar los resultados de nuevos algoritmos de procesado, que pueden integrarse fácilmente en la aplicación puesto que se ha desarrollado modularmente y usando código abierto.

1. Introducción

Las imágenes de tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés), constituyen una modalidad de imagen relativamente novedosa que permite visualizar la difusión de las moléculas en el interior de los tejidos. Es una técnica basada en resonancias magnéticas de difusión que calcula en cada *voxel* un tensor de difusión. Generalmente, éste es un tensor de segundo orden, que puede representarse como una matriz 3×3 definida positiva. El uso más extendido de esta técnica es la visualización de los tractos de fibras nerviosas del cerebro. Estos tractos están formados por los axones de las neuronas en los que la difusión se produce principalmente en la dirección paralela a su eje, puesto que su cubierta de mielina impide la difusión hacia el exterior.

Al tratarse de imágenes tensoriales, la visualización de los datos no es inmediata y requiere de cierto procesado previo, por lo que el uso de herramientas de procesado y visualización convencionales no es suficiente para el manejo de este tipo de datos. Así, surge la necesidad de desarrollar módulos específicos para el procesado de imágenes DTI, como el que presentamos en este artículo. La utilidad de este tipo de aplicaciones puede enfocarse desde dos puntos de vista: el clínico y el de investigación. Desde un punto de vista clínico, la herramienta debe presentar una interfaz sencilla e intuitiva, mediante la cual los médicos puedan cargar y visualizar las imágenes necesarias para el diagnóstico y seguimiento de sus pacientes. Desde un punto de vista de investigación, sería recomendable una estructura modular, que facilite la incorporación de nuevas técnicas de procesado. Igualmente, es aconsejable el uso de librerías de código abierto que permitan su libre distribución, fomentando la colaboración entre investigadores.

Actualmente, existen varias aplicaciones de procesado de DTI, pero pocas de ellas cumplen con los requisitos mencionados. Las aplicaciones comerciales (como Amira [1], o FuncTool de GE Medical Systems), si bien ofrecen interfaces intuitivas desde el punto de vista clínico, no están desarrolladas usando código abierto, por lo que no permiten introducir nuevos algoritmos. Entre las aplicaciones no comerciales destacan: 3D Slicer [2], MedInria [3] y DTIStudio [4]. La primera de ellas cumple con el requisito de código abierto, por lo que resulta útil para la investigación. Sin embargo, tiene poca estabilidad y su manejo no es intuitivo, lo que dificulta el uso en el ámbito clínico. Las otras dos aplicaciones, permiten la visualización y procesado de DTI, pero su código no está disponible, por lo que no es posible añadir nuevas funcionalidades a las que ya existen.

En este trabajo, presentamos el módulo de procesado y visualización de DTI incorporado en la aplicación descrita en [5], que cumple con los requisitos antes mencionados. Ha sido desarrollada en código abierto, utilizando las librerías de procesado *Insight ToolKit* (ITK) [6], las de visualización *Visualization ToolKit* (VTK) [7], así como la librería *Fast Light ToolKit* (FLTK) [8] para el desarrollo de la interfaz gráfica. Por otra parte, ofrece una estructura modular, como puede verse en la sección 2, de forma que es posible incluir nuevos algoritmos. Además, la interfaz, que se describe en la sección 3, resulta de sencillo manejo, lo que permite su uso clínico. En cuanto a la visualización de DTI, podemos distinguir dos formas: la primera consiste en obtener imágenes escalares que representen alguna propiedad relacionada con el tensor, mientras que la segunda requiere el cálculo de las fibras nerviosas, cuya trayectoria se muestra mediante renderizado 3D. Ambos tipos de visualización están implementados en la herramienta propuesta y se describen, junto con las técnicas de procesado, en la sección 4. Además, esta herramienta es multiplataforma y está disponible para los sistemas operativos Windows XP, Linux y MacOS_X.

2. Esquema de la aplicación

En la figura 1 se detalla el esquema de la aplicación, que está formada por tres clases básicas (*Base, GUI y Console*), cada una de las cuales hereda de la clase anterior:

- La clase *Base* define los tipos básicos, como tipos de imágenes, de píxeles, etc. y declara objetos básicos que se usarán en toda la aplicación, como la clase *VolumesContainer* que se usa para almacenar los datos.
- La clase *GUI* (*Graphical User Interface*) define y declara todos los elementos correspondientes a la interfaz gráfica común, como los menús, botones, ventanas, paneles, etc. Se declaran aquí también las clases correspondientes a los visores.
- La clase *Console* define e implementa las funciones básicas de gestión de la interfaz: abrir o guardar datos, etc. En ella se declaran las clases correspondientes a los distintos módulos de procesado: *Filtrado escalar*, *Segmentación escalar*, *Operaciones Básicas*, y *Operaciones Tensoriales*, que es el módulo en el que se centra este artículo. Cada uno de ellos consta de dos clases: *MóduloGUI*, que genera la interfaz específica del módulo y *MóduloConsole*, en la que se implementan los algoritmos de procesado.

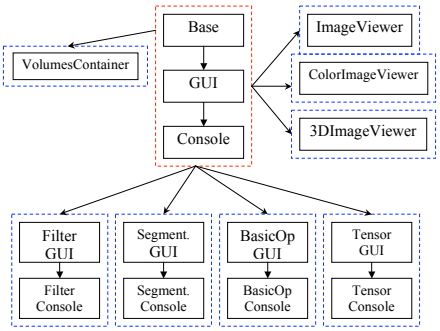


Figura 1. *Esquema de la aplicación*

3. Interfaz gráfica de usuario

La interfaz gráfica de usuario se muestra en la figura 2. En ella se pueden distinguir las siguientes partes:

- **Menú**: con las opciones habituales de abrir, guardar, ayuda, etc. y que permite acceder a todas las funciones implementadas en la interfaz.
- **Explorador de datos**: situado en la mitad superior del panel de control de la izquierda de la interfaz. En él, aparece la lista de los datos que han sido cargados en el programa. Estos pueden ser de tres tipos: escalares, tensoriales o modelos de superficie.
- **Opciones**: situado en la mitad inferior del panel de control de la izquierda de la interfaz. Sirve generalmente para fijar los parámetros de la función que se va a ejecutar, para modificar opciones de visualización, o para realizar operaciones sobre los datos.
- **Barra de progreso**: situada en la parte inferior de la interfaz, muestra el porcentaje de proceso completado para cada función.
- **Visores**: situados en la parte derecha de la interfaz. Existen 3 tipos de visores: 2D en escala de grises, 2D en color, y visores 3D, que se combinan según tres posibles configuraciones: cuatro visores 2D (*Modo 4×2D*), de los cuales el inferior derecho, representa imágenes en color, como se muestra en la figura 2; tres visores 2D en escala de grises y un visor 3D (*Modo 3×2D + 3D*), lo que permite ver conjuntamente los cortes axial, sagital y coronal, junto con un modelo 3D de los datos, como se ve en la figura 3; y el *Modo 3D*, que consiste en un único visor 3D, en el que ver modelos 3D.

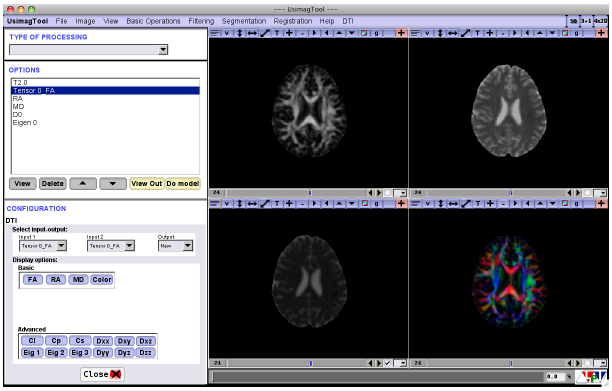


Figura 2. *Interfaz gráfica de usuario. Modo de visualización 4×2D.*

4. Módulo DTI

4.1. Entrada/salida de datos

Para el caso de DTI, las imágenes adquiridas son una serie de DWIs (*Diffusion Weighted Images*), que dan información de la difusión en el tejido en varias direcciones espaciales. Además, se adquiere una imagen de referencia que consiste en una resonancia magnética convencional (sin difusión), generalmente una imagen T2. A partir de estas imágenes se estima el tensor de difusión resolviendo la ecuación de Stejskal-Tanner [9]:

$$S_i = S_0 \exp\left(-b\vec{g_i} D \vec{g_i}^T\right) \qquad (1)$$

donde S_i es el valor de la imagen de difusión i, S_0 es el valor de la imagen de referencia, b es un parámetro relacionado con la magnitud de la difusión, $\vec{g_i}$ es la dirección del gradiente aplicado, y D es el tensor de difusión. Para estimar las seis componentes del tensor D, son necesarias como mínimo seis imágenes de difusión, sin embargo es habitual adquirir imágenes de difusión en más de seis direcciones y estimar los elementos del tensor con algún método de optimización.

La aplicación propuesta permite leer directamente las imágenes DTI, así como leer series DWIs en formato DICOM, que son procesadas para estimar automáticamente el tensor a partir de ellas. En el caso de lectura de DTIs, la herramienta admite los formatos VTK y NRRD.

En cuanto a la salida, los datos tensoriales pueden grabarse en formato NRRD y VTK, mientras que las imágenes escalares calculadas a partir del tensor pueden almacenarse en múltiples formatos, como se describe en [5].

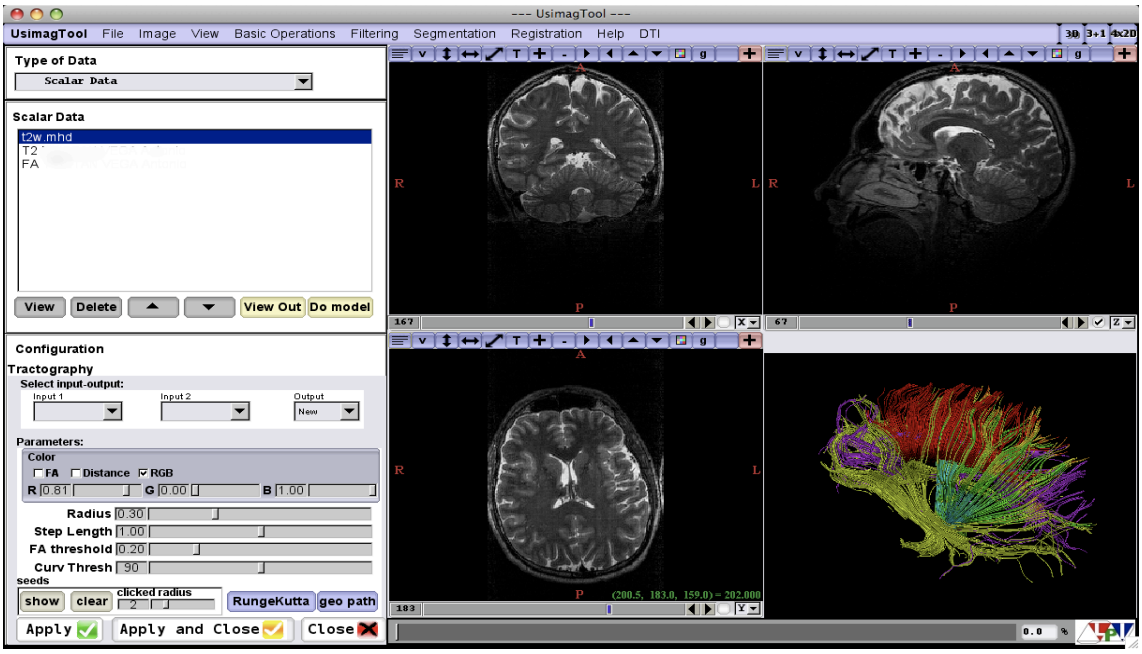


Figura 3. *Interfaz gráfica de usuario. Modo de visualización 3×2D + 3D.*

4.2. Procesado

Como mencionamos en la sección anterior, al leer las DWIs es necesario estimar el tensor de difusión. Para ello, en primer lugar se hace un filtrado de las DWIs, usando el método descrito en [10], para eliminar el ruido de las imágenes preservando las estructuras de interés. A continuación, se calcula una máscara mediante un umbralizado que elimina el fondo de la imagen y las zonas no pertenecientes al cerebro, como el cráneo. Por último, se lleva a cabo la estimación del tensor en los puntos del interior de la máscara, resolviendo las ecuaciones de Stejskal-Tanner mediante un método similar al descrito en [11]. Una vez estimados los tensores, se pueden aplicar distintas técnicas de procesado que se describen a continuación.

Existen varias magnitudes escalares descritas en la literatura [9], que describen ciertas características relacionadas con el tensor de difusión. Calculando estas magnitudes, se obtienen imágenes escalares que pueden ser visualizadas en escala de grises en cualquiera de los visores. Las imágenes que se pueden calcular y visualizar son las siguientes:

- Anisotropía Fraccional (FA, *Fractional Anisotropy*). Da una medida de la anisotropía de la difusión en cada *voxel*. Se calcula a partir de los autovalores del tensor $(\lambda_i, i = 1, 2, 3)$, en orden decreciente, como:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}}\sqrt{\frac{(\lambda_1 - \overline{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \overline{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \overline{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2)$$

  donde $\overline{\lambda}$ es el valor medio de los autovalores.
- Anisotropía Relativa (RA, *Relative Anisotropy*): Es otra forma de medir la anisotropía:

$$RA = \frac{\sqrt{3((\lambda_1 - \overline{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \overline{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \overline{\lambda})^2)}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \quad (3)$$

- Coeficiente de difusión aparente (ADC, *Apparent Diffusion Coefficient*): Mide la magnitud de la difusión y es igual a la traza del tensor.
- Difusividad media (MD, *Mean Diffusivity*): También relacionada con la magnitud de la difusión, se calcula como la media de la traza del tensor.
- Autovalores: Se muestran los tres autovalores de la matriz que representa el tensor.
- Coeficientes geométricos: lineal (C_l), planar (C_p), y esférico (C_s), que dan idea de si la difusión se lleva a cabo en una dirección predominante, en un plano o en todas las direcciones por igual. Se calculan a partir de los autovalores:

$$C_l = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1}; C_p = \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\lambda_1}; C_s = \frac{\lambda_3}{\lambda_1}; \quad (4)$$

Además, en el visor en color RGB puede mostrarse la imagen de *color por orientación*, usando las componentes x, y y z del autovector principal (el asociado al autovalor mayor), ponderadas por la anisotropía fraccional, como las componentes R, G, y B de la imagen respectivamente, como se ve en el visor inferior derecho de la figura 2. Así, en una sola imagen es posible visualizar gran parte de la información contenida en el tensor de difusión.

4.3. Tractografía

La tractografía consiste en el cálculo y visualización de las fibras nerviosas del cerebro, siguiendo la dirección principal de la difusión en cada punto. Entre los diversos métodos de tractografía existentes, el implementado en la herramienta es el de Runge-Kutta de cuarto orden, que permite el cálculo de las fibras de forma eficiente. La figura 4 ilustra un ejemplo de una tractografía en un paciente tras extirpársele un tumor, en la izquierda se muestra el tracto piramidal del hemisferio no dañado, y en la derecha, el hemisferio donde estaba el tumor, donde se aprecia un hueco en las fibras debido al tumor ya extirpado.

En el menú "DTI"de la aplicación aparece la opción "Tractografía", en el que se pueden ajustar los parámetros del algoritmo, como por ejemplo el criterio de parada (ángulo máximo que puede doblarse una fibra, y anisotropía fraccional mínima para continuar) y el tamaño del paso de integración. Para obtener las fibras que pasan por un determinado *voxel* o conjunto de *voxeles*, se debe seleccionar con el ratón los puntos de interés sobre el visor 2D.

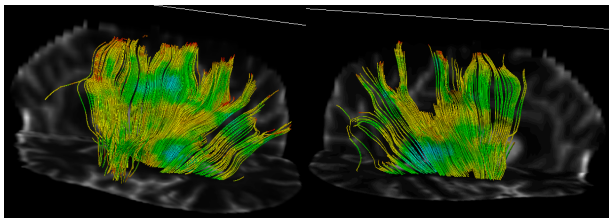


Figura 4. *Tractografía de un paciente después de extraer un tumor. Izquierda: hemisferio sano; derecha: hemisferio dañado.*

4.4. Visualización

Los magnitudes escalares descritas en la sección 4.2 se pueden mostrar en los visores 2D. Al cargar datos DTI, se muestran por defecto la FA, la imagen T2, la MD y el color por orientación, como se muestra en la figura 2. Cada visor 2D tiene asociados unos botones con diferentes funciones como cambio de orientación (axial, sagital o coronal), cambio de corte, cambio de modo de visualización, zoom, etc. Además se pueden activar o desactivar las marcas de referencia anatómica, la posición del cursor, el valor del *voxel* sobre el que está el cursor, o la información del tamaño de los datos.

En el modo de visualización 3D se muestra el resultado de la tractografía (figura 4), donde el color y el grosor de las fibras son configurables. Las fibras pueden colorearse de acuerdo con el valor de FA en cada punto, según su tamaño o bien mediante un color seleccionado por el usuario, lo que permite asociar distintos colores a distintos tractos de interés. Además se pueden superponer cortes 2D de datos escalares (por ejemplo imágenes T2) para tener una referencia anatómica. A estos cortes se les puede aplicar transparencia, y se pueden ver en color o en escala de grises. Además, estos cortes pueden mostrarse en cualquier orientación oblicua (no sólo ortogonales), opción que no suele existir en la mayoría de las aplicaciones.

5. Conclusiones y líneas futuras

En este artículo se presenta el módulo de visualización y procesado de DTI, que se ha incluido en la herramienta descrita en [5]. Este módulo ofrece una interfaz intuitiva que permite su uso en el ámbito clínico, de forma que los especialistas médicos puedan visualizar fácilmente las imágenes de sus pacientes, sacando el mayor provecho de las posibilidades que ofrece esta modalidad de imagen, gracias a las distintas opciones de visualización disponibles. Por otra parte, el diseño modular de la herramienta facilita la inclusión de nuevos módulos tanto de procesado como de visualización, lo que permite a la comunidad investigadora evaluar y comparar nuevos algoritmos para el manejo de este tipo de datos. Además en cuanto a la eficiencia, nuestra aplicación es capaz de cargar y procesar unas DWIs de tamaño $256 \times 256 \times 41 \times 15$ gradientes, en unos 45 segundos, y realiza la tractografía en todo el cerebro en unos dos minutos, comparado con los 6 minutos del MedInria en las mismas condiciones.

En próximos desarrollos de la aplicación se integrarán otros algoritmos de procesado tensorial y el cálculo de determinadas medidas, como puede ser la densidad de fibras en una determinada región o la conectividad entre determinadas áreas de interés. La utilidad de estas y otras nuevas medidas, será analizada por un equipo de neurólogos y neurocirujanos, para ampliar los beneficios clínicos de la herramienta. Igualmente, se incluirán cálculos estadísticos en regiones de interés, para cuantificar el estado de lesiones, o comparar tejidos enfermos con tejidos en sujetos de control. Para todo ello se cuenta con una base de datos, actualmente en elaboración, con sujetos sanos y pacientes con diversas patologías.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto nacional TEC 2007-67073/TCM, y el segundo autor está financiado por la JCyL cofinanciado con el Fondo Social Europeo.

Referencias

[1] *Amira , http://www.amiravis.com*, Mercury Computer Systems Inc.

[2] *3D Slicer. 3D Slicer software, http:// www.slicer.org*, MIT Artificial Intelligence Lab and the Surgical Planning Lab at Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School.

[3] P. Fillard, N. Toussaint, and X. Pennec, "MedINRIA: DT-MRI processing and visualization software," November 2006, guest paper at the Similar Tensor Workshop, Las Palmas, Spain.

[4] *MRI Studio. https://www.mristudio.org/*, Laboratory of Brain Anatomical MRI and Center for Imaging Science, Johns Hopkins University.

[5] R. Cárdenes-Almeida, S. Aja-Fernández, V. García-Pérez, G. Vegas-Sánchez-Ferrero, R. de Luis García, S. Keiffer, J. G. Fernández, D. Sosa-Cabrera, and K. Krissian, "Usimagtool: An opensource freeware software for ultrasound imaging and elastography," in *Proc. of eNTERFACE 2007*. Estambul, Turquía: Springer-Verlag, September 2007.

[6] L. Ibanez, W. Schroeder, L. Ng, and J. Cates, *The ITK Software Guide*, 2nd ed., Kitware, Inc. ISBN 1-930934-15-7, http://www.itk.org/ItkSoftwareGuide.pdf, 2005.

[7] W. Schroeder, K. Martin, and W. Lorensen, *The Visualization Toolkit:An Object Oriented Approach to Computer Graphics*, 3rd ed. Kitware, Inc, 2004.

[8] *http://www.fltk.org*, FLTK, Fast Light Toolkit, 2006.

[9] C. F. Westin, S. Maier, H. Mamata, A. Nabavi, F. Jolesz, and R. Kikinis, "Processing and visualization for diffusion tensor MRI," *Medical Image Analysis*, vol. 6, pp. 93–108, 2002.

[10] A. Tristán-Vega and S. Aja-Fernández, "Joint LMMSE estimation of DWI data for DTI processing," in *Proc. Med. Im. Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*. Springer-Verlag, September 2008, to be published.

[11] R. Salvador, A. Peña, D. K. Menon, T. A. Carpenter, J. D. Pickard, and E. T. Bullmore, "Formal characterization and extension of the linearized diffusion tensor model," *Human Brain Mapping*, vol. 24, pp. 144–155, 2005.

On the Estimation of Joint Probability Density Functions for Multi–modal Registration of Medical Images

A. Tristán–Vega[1], F. Simmross–Wattenberg[1], E. Muñoz–Moreno[1],
P. Casaseca–de–la–Higuera[1], M. Martín–Fernández[1]

[1]Laboratory of Image Processing, University of Valladolid, Spain,
{atriveg,fedesim,emunmor,casaseca,marcma}@lpi.tel.uva.es

Abstract

We address the problem of estimating the joint Probability Density Function (PDF) of two given images for multi–modal registration. The misalignment of the images to register, which is inherent to this problem, introduces outliers due to the presence of artificially aligned tissues. Although it is commonly argued that this misalignment drives to poor estimates of the PDF, it is difficult to assess the actual impact of this issue in the accuracy of the registration. Here we present some insights in this way.

1 Introduction

Image registration is defined as the alignment of a floating image (or volume) to a target or fixed image (or volume) in order to recover a deformation introduced in the acquisition process due to either the physical process carried out in the sensor, the movement of the subject being imaged, or other artifacts [1, 2]. For example, it is useful to register a pair of Magnetic Resonance Images (MRI) of the brain before and after an intervention in order to assess the evolution of a tumour which has been extracted.

Image registration is usually performed as the iterative constrained optimisation of a cost function, which stands for a Similarity Measure (SM) between the images to be registered, with respect to a set of parameters which represent a transformation in the coordinate system of the floating image. This transformation may be a rigid one (only translations and rotations are allowed), affine (with non–uniform scaling and shearing), or deformable, comprising parametric models or free–form deformations [1, 3–7]. When both images are acquired with sensors of the same nature (e.g. two MRI images), the SM are trivial to compute, and are commonly based on the Mean Squared Difference (MSD) or other closely related measures [7]. On the contrary, if the images come from sensors of different imaging modalities (e.g., an MRI and an ultrasounds image) the grey levels of corresponding anatomical structures do not show, in general, a simple functional relation, so it is not trivial to find an adequate SM [2–6]. The most often used SM in this case is the Mutual Information (MI, [2, 8]), based on the fact that the images jointly represent the minimum amount of information (entropy) when they are properly aligned. The computation of the MI is based on the estimation of the joint PDF, and is closely related to other common approaches such as the Kullback–Leibler distance (KLD) [9].

We are interested in a kind of algorithms based as well on the estimation of the PDF, but under a different perspective: if an adequate estimate of the grey levels–joint PDF of the pixels of the fixed and the floating image were known *a priori*, it would be possible to estimate the probability of a given pair of pixels of the images to appear, in order to obtain a Maximum Likelihood Estimator (MLE) of the deformation. This approach has been successfully tested in [5, 6], and has the advantage that the SM may be computed pixel–wise, which is often useful to derive efficient optimisation schema [7]. Its main drawback is the need for accurate estimates of the joint PDF, which in turn must be inferred from sample pairs of the images which may or may not correspond to actual pairs of corresponding tissues due to the misalignment of the images. When the MI is used, it is assumed that the images are misaligned; therefore there is a difference between the estimated PDF and the PDF estimated from a pair of correctly aligned images, which is used to drive the registration process. On the contrary, with the MLE approach it is assumed that the difference between the estimated PDF and the ideal one is small enough to infer accurate likelihoods. The PDF is usually estimated by means of a smoothed histogram or Parzen windowing [8]: the optimisation of the SM is alternated at each iteration with the re–estimation of the PDF in a so–called auto–consistent model [10], so that the alignment of the images is iteratively improved, and at the same time the estimation of the PDF becomes more robust. Other approaches propose to compute a prior PDF based on a training set, or to guess which pixels correspond to correctly aligned tissues [6]. Our aim in this paper is to assess the actual impact of the weak estimation of the PDF based on misaligned images in the accuracy of registration, i.e., to evaluate the need for prior models as opposed to simpler auto–consistent techniques. This analysis is based on the statistical comparison of the registration results for the auto–consistent model and the ideally estimated PDF for a case study.

The remainder of the paper is organised as follows: in Section 2 we briefly review the non–parametric estimation of PDF based on Parzen windows. In Section 3 we introduce our registration algorithm, together with the data set used to obtain the results given in Section 4. Finally, in Section 5 we provide some final remarks and conclusions.

2 Non parametric estimation of joint PDF

Without a prior knowledge about the nature of the tissues being imaged, an adequate way to estimate the joint PDF is a non–parametric estimator, such as Parzen windowing [2, 8]. Given the image domain Ω and the grey levels at each pixel of the fixed and the moving image, $I[\mathbf{x}]$ and $J[\mathbf{x}]$, $\mathbf{x} \in \Omega$, the estimation of the joint PDF at $(\mathcal{I}, \mathcal{J})$ is given by:

$$f_{I,J}(\mathcal{I}, \mathcal{J}) = \sum_{\mathbf{x} \in \Omega} K_I \left(\mathcal{I} - I[\mathbf{x}]\right) K_J \left(\mathcal{J} - J[\mathbf{x}]\right), \quad (1)$$

where K_I and K_J are the kernel functions or Parzen windows. Usually both kernels are chosen to be different: since only J is transformed during the registration process, only the derivatives of J are needed, so K_J must be a smooth kernel, but K_I may be a rectangular window. In our work, we use a cubic B-spline function [4] as the smooth kernel K_J:

$$\beta(\mathcal{J}) = \begin{cases} \frac{1}{2}|\mathcal{J}|^3 - |\mathcal{J}|^2 + \frac{2}{3} & ,|\mathcal{J}| < 1 \\ \frac{1}{6}\left(2 - |\mathcal{J}|\right)^3 & ,1 \leq |\mathcal{J}| < 2 \\ 0 & ,|\mathcal{J}| \geq 2 \end{cases}, \quad (2)$$

and then $K_J(\mathcal{J}) = \beta(\mathcal{J}/\sigma)$, where σ is the width of the Parzen window, typically set to 10% of the total variance of data. Parzen windowing is equivalent then to placing a kernel function (window) at each data point, and then the estimated PDF is the addition of each individual window. Supposing that the input space $\mathcal{J}$ is discrete, the Parzen estimator is equivalent to a smoothed histogram. When the images I and J are not perfectly aligned, erroneous pairs $(I[\mathbf{x}], J[\mathbf{x}])$ are present, so there are kernels placed at locations of the grey level space which may even correspond to non–feasible pixel pairs, distorting the estimation.

3 Setting–up of the experiments

Like in [5, 6] we use a SM based on pixel–wise measures: given a Parzen estimate of the joint PDF of the images to register (see eq. (1)), $f_{I,J}(\mathcal{I}, \mathcal{J})$, it is possible to compute the log–likelihood (LL) at each single point $\mathbf{x} \in \Omega$ as $\mathrm{LL}[\mathbf{x}] = \log(f_{I,J}(I[\mathbf{x}], J[\mathbf{x}]))$. In order to improve the robustness of our SM, we use a locally averaged LL:

$$\mathrm{SM}[\mathbf{x}] = \sum_{\mathbf{s} \in \Omega} G_\eta[\mathbf{s}] \log\left(f_{I,J}(I[\mathbf{x} - \mathbf{s}], J[\mathbf{x} - \mathbf{s}])\right), \quad (3)$$

where G_η is a Gaussian kernel of width $\eta = 4$. This SM is optimised with an iterative gradient–based technique; however, instead of the simple gradient–descent techniques used in [5, 6] we use the *demons*–like optimisation scheme introduced in [7], which in general achieves a better convergence rate. This algorithm is used to estimate a displacement field at each position $\mathbf{x}$, which is regularised at each iteration by means of the convolution with a Gaussian kernel of width $\varsigma = 2$. After each iteration, the PDF is re–estimated as well using eq. (1). The whole process is embedded in a multi–resolution scheme [1], with 3 resolution levels and 20 iterations per level.

Our test–bed has been chosen from the public BrainWeb database[1] [11], which comprises realistic, co–registered phantom MRI images of a human brain in the PD, T1, and T2 modalities. To simulate realistic deformations, we adapt the *TPSsim* methodology used in [6] to a 3–D case: we generate random displacement vectors at a set of predefined locations, which are interpolated in the rest of the volume by means of a Thin Plate Spline (TPS) [12]. Like in [6], two different configurations have been designed, in order to analyse deformations ranging from very subtle to very large (whose behaviour has not to be analogous):

- **(SD)**, *Small Deformations*, mean displacements nearly 3 mm. and maximum nearly 6 mm.
- **(LD)**, *Large Deformations*, mean displacements nearly 6 mm. and maximum nearly 10 mm.

We have tested three different algorithms:

1. The ideal case (ID) where $f_{I,J}$ may be estimated from the perfectly aligned images: in eq. (3) we use the PDF estimated with eq. (1) from the ground–truth co–registered phantoms at every iteration. Note that this is only possible since we have a ground truth for the aligned images, which is not available in general.
2. The auto–consistent model (AC): at each iteration, in eq. (3) we use the estimation of the PDF obtained with eq. (1) with I and the currently deformed J.
3. We test as well a simple outlier–rejection scheme (OR), similar to AC. In eq. (1), we use instead a sub–domain $\Omega_0 \subset \Omega$, defined as:

$$\Omega_0 = \left\{ \mathbf{x} \in \Omega \,\middle/\, \hat{f}_{I,J}(I[\mathbf{x}], J[\mathbf{x}]) > \mu \right\} \quad (4)$$

where $\hat{f}_{I,J}$ is the estimate of $f_{I,J}$ without OR, and μ is chosen so that only a fixed percentage Θ of pixels, empirically set to $\Theta = 80\%$, is used.

We register each T1 deformed volume with the PD or T2 volume as the target. As performance measures, we use the mean euclidean error ϵ in the recovered deformation, the MSD between the recovered T1 volume and the original one, and the Jaccard overlap measure [6], which accounts for the amount of overlap between corresponding tissues in the images.

4 Results

First of all, we show in Fig. 1 the evolution of the error in the estimated PDF during the registration process. We measure the KLD between the estimated PDF and the PDF

[1] http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/

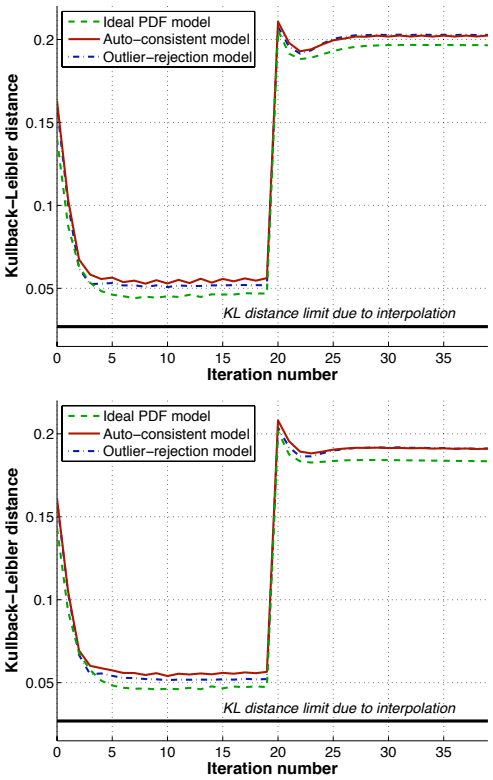


Figure 1. *Evolution of the KLD between the ideal PDF computed from perfectly co–registered images and the estimated PDF for each algorithm. Top: SD. Bottom: LD. T2 registration case.*

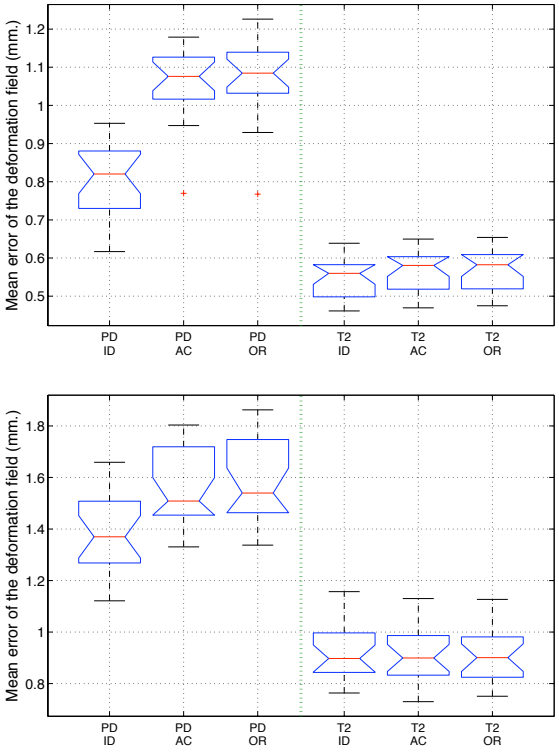


Figure 2. *Boxplots of the errors ϵ in millimetres, for target volumes PD and T2. Top: SD. Bottom: LD. ANOVA tests show statistically relevant differences only for the PD case.*

computed from the co–registered images in each case. For the ID case, although we use the ideal PDF at every step of the optimisation procedure, we also compute iteratively the PDF from the fixed and the deformed moving image for comparison purposes. We show only the last two resolution levels, since the other levels have too few samples and the computation of the distances is not robust for them. Besides, we show the results only for the registration with the T2 MRI volume, since the registration with the PD volume yields very similar results. For comparison purposes, we show the limit of the KLD due to the necessary interpolation of J, i.e. the KLD between the ideal PDF and the PDF computed from a low–pass filtered version of J.

Note that the KLD tends to decrease as the algorithm proceeds (except for the small oscillations), as expected. When the resolution level changes, there is a large step in the KLD, since the PDF is greatly affected by the low–pass filtering and decimation of the image: moreover, the poor overlapping of corresponding tissues is more important in the last resolution level.

The improvement in KLD from the first iteration to the last one is by far less noticeable in the last resolution level, since in this level the images are much better aligned than in the previous one. Moreover, note that the behaviour of the KLD is quite similar from the SD to the LD case, i.e., the evolution of KLD is the same independently of the extent of the deformations. Comparing AC and OR algorithms, the outlier–rejection scheme is useful so as to obtain a better convergence, especially in the first (shown) resolution level. However, note that in the SD case the OR may be even self–defeating, since it produces a slightly worse KLD. The difference is more noticeable for ID in all cases. Nevertheless, note that the KLD values are all well above the limit due to interpolation, i.e., the error in the estimation of the PDF is mainly due to the poor alignment of tissues, i.e., the residual deformation after the registration.

The experiment in Fig. 1 shows that the AC model is able to converge, at least for our case study, to an adequate estimate of the PDF, not too far from the value obtained with an ideal estimated PDF. Therefore, we have proved that the auto–consistent approach in [10] is valid. To assess the impact of the estimation of the joint PDF in the overall registration accuracy, we have tested 60 independent experiments for each configuration (SD and LD) and algorithm, and for each target volume (PD or T2). The results are shown in Fig. 2. Although we show the results only for ϵ, we have measured as well the MSD and the Jaccard overlap, and we have found that the results are consistent with the error ϵ; therefore, all the comments in what follows hold on for these other performance measures.

An ANOVA test has been performed for each configuration (SD or LD) and target volume (PD or T2), and we have found that for the case of T2 targets all three algorithms are statistically equal ($p > 0.8$). For PD targets, the ANOVA test shows that the algorithms are different with statistical relevance ($p < 0.001$), and the coupled t-Student tests prove that the ID algorithm performs better in this case, both for SD and LD. Analogous results have been found for the case of the MSD and the Jaccard overlap measure, so we conclude that for PD targets ID performs

better than the other algorithms independently of the extent of deformations (SD or LD), meanwhile for T2 targets all three algorithms perform approximately the same.

For the case of PD targets, and comparing the SD and LD configurations, the difference between the ID algorithm and AC, OR is less noticeable for large deformations than for subtle deformations. With large deformations, the inaccuracy due to the optimisation of the SM, i.e., the iterative alignment of the images, overwhelms the inaccuracy due to the estimation of the PDF, so the latter is less important. For small deformations, the optimisation is easier, so the estimation of the PDF becomes more relevant.

On the contrary, for T2 targets there is no difference between ID and the other algorithms, neither for small deformations nor for larger ones. The conclusion is that for the case of T2/T1 MRI pairs the estimation of the joint PDF is easier than for the case of PD/T1 pairs, so the main difficulty is the correct optimisation of the SM. Note that the absolute errors ϵ are smaller for T2 targets that those for PD targets, which is consistent with this argument: since the estimation of the joint PDF is easier in this case, one of the error sources is palliated compared to PD targets, so the registration is more accurate. Note that this result is also consistent with those previously reported for example in [4–6].

5 Conclusion

The estimation of the joint PDF of two images is an important issue in multi–modal image registration. This PDF must be estimated from the images to register, which are misaligned. The incorrect overlap between the images produces the presence of outliers, or pixel pairs corresponding to tissues that should not appear coupled if the images where co–registered. This is a problem which is typically addressed in the literature with the use of *a priori* models for the PDF or training sets.

In this paper we have shown that the auto–consistent estimation of PDF, based on the pair of images deformed at each iteration of the algorithm, may be acceptable for the purpose of image registration in some cases of interest, with the advantage that it does not require additional computational load. When dealing with small deformations, the problem of distortion in the estimation of PDF is more important, but when the deformations are larger the difficulty of the constrained optimisation of the SM hinders the inaccuracy due to this distortion, so it is less relevant. Moreover, depending on the nature of the images being registered (e.g., PD, T1 or T2 MRI volumes) the estimation problem becomes less relevant, and yet there exist cases (e.g. the alignment of T2 and T1 volumes) for which the estimation of the joint PDF is easier and the distortion due to the misalignment is not an issue.

Acknowledgements

This work was partially supported by grant numbers PI–041483 from the Fondo de Investigaciones Sanitarias, Spain, and TEC2007–67073/TCM from the Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología, Spain.

References

[1] B. Zitová and J. Flusser, "Image registration methods: A survey," *Im. Vision Comp.*, vol. 21, pp. 977–1000, 2003.

[2] J. Pluim, J. Maintz, and M. Viergever, "Mutual-information-based registration of medical images: a survey," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 22, no. 8, pp. 986–1004, 2003.

[3] D. Rueckert, L. Sonoda, C. Hayes, D. Hill, M. Leach, and D. Hawkes, "Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 18, no. 8, pp. 712–721, 1999.

[4] A. Tristán and J. I. Arribas, "A fast B-spline pseudo-inversion algorithm for consistent image registration," in *Proc. Computer Analysis of Im. Patt.*, ser. Lecture Notes in Computer Science, M. K. Walter G. Kropatsch and A. Hanbury, Eds., vol. 4673. Springer-Verlag, August 2007, pp. 768–775.

[5] P. Rogelj, S. Kovacic, and J. C. Gee, "Point similarity measures for non-rigid registration of multi-modal data," *Comp. Vision Im. Unders.*, vol. 92, no. 1, pp. 112–140, Oct. 2003.

[6] D. Schwartz, T. Kasparek, I. Provaznik, and J. Jarkovsky, "A deformable registration method for automated morphometry of MRI brain images in neuropsychiatric research," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 26, no. 4, pp. 452–461, April 2007.

[7] A. Tristán-Vega, G. Vegas-Sánchez-Ferrero, and S. Aja-Fernández, "Local similarity measures for demons-like registration algorithms," in *Proc. IEEE Int. Sym. Biomed. Im.: From Nano to Macro*, Paris, France, May 2008, pp. 1087–1090.

[8] P. Viola and W.-M. Wells III, "Alignment by maximization of mutual information," *International Journal of Computer Vision*, vol. 24, no. 2, pp. 137–154, September 1995.

[9] A. Chung, W. Wells, A. Norbash, and W. Grimson, "Multi–modal image registration by minimising Kullback-Leibler distance," in *Proc. Med. Im. Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, ser. Lecture Notes in Computer Science. Springer-Verlag, 2002, pp. 525–532.

[10] Y.-M. Zhu and S. Cochoff, "Likelihood maximization approach to image registration," *IEEE Trans. Image Process.*, vol. 11, no. 12, pp. 1417–1426, 2002.

[11] D. Collins, A. Zijdenbos, V. Kollokian, J. Sled, N. Kabani, C. Holmes, and A. Evans, "Design and construction of a realistic digital brain phantom," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 17, no. 3, pp. 463–468, 1998.

[12] F. Bookstein, "Principal warps: Thin-Plate Splines and the decomposition of deformations," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 11, no. 6, pp. 567–585, 1989.

Influencia de la Selección de la Función de Entrada Arterial en el Modelado Farmacocinético del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica a partir de Imágenes de Resonancia Magnética

J. Ródenas García[1], R. Sanz Requena[2], L. Martí-Bonmatí[2], A Alberich-Bayarri[2], A. Pellicer Martínez[3], J.J. Rieta[4]

[1] DIEEAC, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España, juan.rodenas@ulcm.es

[2] Servicio de Radiología, Hospital Quirón, Valencia, España

[3] Unidad de Reproducción Humana. Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), Valencia, España

[4] Biomedical Synergy, Universidad Politécnica de Valencia, España

Resumen

La selección de la función de entrada arterial (AIF), necesaria para el modelado farmacocinético, es actualmente uno de los principales focos de investigación en farmacocinética. Los estudios publicados suelen elegir entre una AIF referencia, una AIF promedio de una población de individuos, o una AIF individual obtenida en una arteria mayor cercana a la región de interés. Lo ideal es utilizar una AIF individual para cada paciente, obtenida en la arteria local que nutre el órgano o tejido bajo estudio. En este trabajo se evalúa la influencia que la selección de la AIF tiene en el modelado farmacocinético del síndrome de hiperestimulación ovárica. Para ello, se calculan y comparan la permeabilidad vascular (K^{trans}), la ratio de extracción (k_{ep}) y el volumen de espacio extravascular extracelular (v_e), utilizando tres AIFs diferentes: individual obtenida manualmente sobre una arteria ilíaca, promedio de la anterior en una población de pacientes, e individual local obtenida mediante una metodología basada en el análisis de componentes independientes. Los resultados demuestran que existen diferencias estadísticamente significativas ($p<0.001$) para los parámetros K^{trans} y k_{ep}, poniendo de manifiesto que para una estimación precisa de los mismos en un individuo concreto, la AIF debe seleccionarse de forma individualizada en la arteria nutriente, minimizando la variabilidad entre sujetos y aumentando la reproducibilidad del modelo. Además, la posibilidad de selección automática de la AIF, frente a la manual, facilita la práctica clínica radiológica.

1. Introducción

Los estudios cuantitativos mediante modelado farmacocinético permiten cuantificar, a partir de secuencias dinámicas de perfusión, los parámetros que caracterizan un órgano o tejido en base a su permeabilidad vascular, lo que los está convirtiendo en una herramienta de gran interés para detectar estados de angiogénesis y su modificación con la enfermedad y el tratamiento [1], [2]. Una de las aplicaciones más novedosas del modelado farmacocinético es la cuantificación del efecto de la cabergolina para revertir la permeabilidad vascular en el tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) [3].

El SHO es una rara complicación iatrogénica secundaria al estímulo con gonadotropinas en una inducción de ovulación. El fenómeno básico de su fisiopatología es el aumento de la permeabilidad vascular [4]. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) participa en la regulación de la reparación y remodelación vascular; y es el mediador más importante de la angiogénesis ovárica [5]. El VEGF estimula el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en el ovario e induce un aumento de su permeabilidad vascular. La dopamina y sus agonistas, como la cabergolina, inhiben selectivamente la angiogénesis y la permeabilidad mediada por el VEGF, por lo que se han postulado para revertir la permeabilidad del SHO. Estudios en mujeres con SHO han demostrado este efecto protector de la cabergolina y su posible papel en la prevención del SHO en mujeres con riesgo durante la hiperestimulación ovárica controlada [6].

Para estudiar el efecto de la cabergolina mediante modelado farmacocinético de un estudio de perfusión de los ovarios, es necesario disponer de la concentración del medio de contraste en la arteria en función del tiempo, lo que anteriormente se ha denominado como función de entrada arterial (Arterial Input Function, AIF), en una arteria cercana a la región de interés. Para llevar a cabo este estudio de perfusión se realizan adquisiciones dinámicas, de diferentes cortes, de imágenes de resonancia magnética (RM) de la pelvis de las pacientes utilizando un agente de contraste extracelular.

Actualmente los modelos farmacocinéticos se encuentran en vías de investigación y validación clínica. Se ha demostrado en diferentes estudios que, a pesar de ser un método de análisis teóricamente reproducible e independiente del paciente y del equipamiento utilizado en la adquisición, presenta también una alta variabilidad [7], [8], [9]. Uno de los factores más limitantes para la reproducibilidad del modelado farmacocinético es la selección adecuada de AIF, que debe individualizarse para cada paciente [8], [9].

El método más utilizado en el modelado farmacocinético para obtener la AIF es la selección manual, mediante inspección visual en las imágenes de RM, siguiendo un criterio cualitativo basado en las características de la señal vascular (pendiente inicial, pico, estabilización), en una arteria mayor cercana a la región de interés. En el caso del estudio de los ovarios la arteria mayor seleccionada es una de las arterias ilíacas [3]. Esta selección de la AIF en una arteria mayor puede introducir errores en el cálculo de los parámetros farmacocinéticos, debido a que la AIF así medida puede ser sustancialmente diferente a la AIF obtenida en la arteria local del tejido bajo estudio (arteria ovárica en el caso del estudio de los ovarios) debido a los efectos del retardo y la dispersión del agente de contraste [10], [11]. Además, la selección manual mediante inspección visual sobre las imágenes de RM, tiene la limitación de que en las mismas los tejidos aparecen superpuestos y en la mayoría de las ocasiones es muy difícil visualizar con exactitud aquellos píxeles que representan las arterias. Otros estudios utilizan funciones de entrada arteriales referencia [12] o funciones obtenidas a partir de la media de una población de individuos [13]. Estas elecciones se dan especialmente en aquellos casos en los que la resolución temporal de las curvas no está optimizada para cuantificar correctamente el primer paso del agente de contraste.

El objetivo de este trabajo es evaluar la influencia que la selección de la AIF tiene en el modelado farmacocinético del SHO. Para ello, se realiza una comparativa entre los parámetros farmacocinéticos obtenidos utilizando tres AIFs diferentes: AIF individual seleccionada manualmente sobre la arteria ilíaca, AIF promedio de una población de individuos y AIF individual obtenida sobre las arterias ováricas de cada paciente a partir del árbol arterial reconstruido utilizando una metodología basada en el análisis de componentes independientes (ICA) [14].

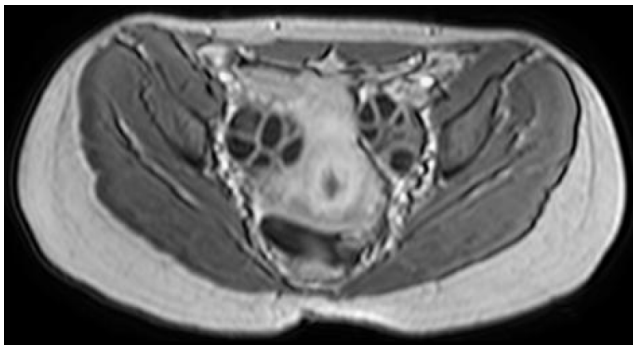


Figura 1.*Imagen representativa de la adquisición realizada.*

2. Materiales y método

2.1. Sujetos de estudio y adquisición

El grupo de estudio estaba formado por 20 pacientes con SHO. Para cada paciente se adquirieron 2 ó 3 estudios de perfusión, utilizando un equipo de Resonancia Magnética (RM) de 1.5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Se analizaron 186 regiones de interés, seleccionadas manualmente sobre los dos ovarios. Cada adquisición dinámica utilizó una secuencia eco de gradiente multicorte potenciada en T1 con destrucción de la magnetización transversal residual (sEG). Los parámetros de adquisición fueron: TR = 71,3 ms, TE = 1,13 ms, ángulo de excitación = 60º, grosor de corte = 4 mm, tamaño de píxel = 0,74 x 0,74 mm.

Se adquirieron 20 cortes, 50 dinámicos por corte, 4,4 s por dinámico. La duración total de la serie fue de 5 m 35 s. A las pacientes se les inyectó 0,2 ml/kg de un contraste paramagnético (Gd-DTPA-BMA, Omniscan, GE Healthcare, Reino Unido) en bolo a 4 ml/s, con 40 ml de suero salino para empuje y lavado. La Figura 1 ilustra una imagen de RM representativa de las adquisiciones analizadas.

2.2. Modelado farmacocinético

El modelo farmacocinético empleado, de una entrada y un compartimento (Figura 2), fue el modelo generalizado de Tofts [1], que se plantea como la siguiente integral de convolución

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_a(\tau) e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau \qquad (1)$$

donde C_t representa la concentración de contraste en el espacio extravascular extracelular (EES) y C_a la concentración de contraste en la arteria.

A partir de esta ecuación se pueden obtener los parámetros farmacocinéticos correspondientes mediante un ajuste de mínimos cuadrados entre la curva de entrada y la curva de salida del píxel. Este tipo de ajustes intenta minimizar la suma de los cuadrados de las diferencias ordenadas entre los puntos generados por la función y los correspondientes en los datos.

Los parámetros farmacocinéticos calculados fueron: la permeabilidad vascular (K^{trans}, ml/min/100ml), la ratio de extracción (k_{ep}, ml/min/100ml) y la fracción de volumen del espacio extravascular extracelular (v_e, %).

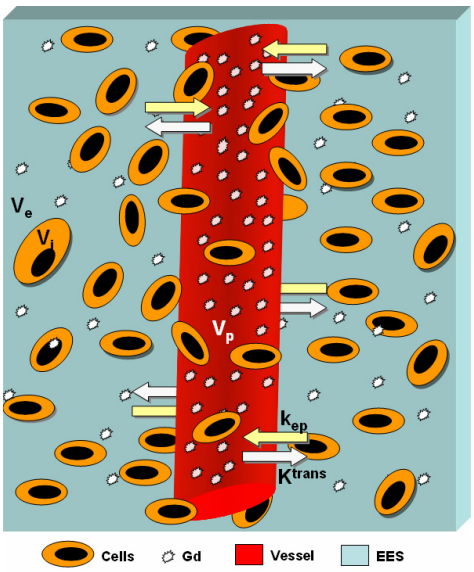


Figura 2.*Modelo farmacocinético de una entrada para un vóxel de estudio donde se representan los parámetros farmacocinéticos: K^{trans}, k_{ep} y v_e.*

Dado que el modelo funciona con valores de concentración en el tiempo y los valores medidos en las imágenes de RM están expresados en intensidad de señal, para poder aplicar el modelo, se convirtieron previamente las curvas de intensidad a curvas de concentración [15].

2.3. Análisis de las imágenes

Para calcular los parámetros, se analizaron, aplicando el modelo farmacocinético descrito anteriormente, diferentes regiones de interés.

Cada uno de los análisis utilizó tres funciones de entrada arterial diferentes:

- AIF1: función de entrada arterial individual, obtenida trazando manualmente una región de interés sobre una de las arterias ilíacas internas. Se estableció como criterio cualitativo de aceptación que la curva respetara la forma habitual de una entrada arterial (zona basal, pico pronunciado, recirculación y lavado).

- AIF2: función de entrada arterial promedio, obtenida realizando la media de la AIF1 de 10 pacientes aleatorias.

- AIF3: función de entrada arterial local e individual, seleccionada automáticamente utilizando la metodología ICA descrita en un trabajo anteriormente publicado [16], la cual permite realizar una reconstrucción volumétrica del sistema vascular arterial de la pelvis de la paciente, que posibilita la obtención de la AIF sobre la arteria ovárica de cada uno de los ovarios.

La región de interés para los ovarios excluyó el componente líquido avascular, definiendo para el análisis únicamente el estroma. En todos los estudios se analizaron píxel a píxel todos los cortes donde los ovarios eran visibles. Se convirtieron las curvas de intensidad obtenidas a valores de concentración y se aplicó el modelo farmacocinético para calcular sus parámetros característicos. Finalmente, se calcularon los valores medios de los parámetros farmacocinéticos del estroma ovárico para cada uno de los 186 análisis.

2.4. Análisis estadístico

Tras la realización de los análisis farmacocinéticos, se llevó a cabo un estudio estadístico comparativo de los parámetros farmacocinéticos: K^{trans} , k_{ep} y v_e. Se aseguró que los datos cuantitativos tenían una distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, [3]. Se analizaron las diferencias entre las medias de los parámetros obtenidos para cada AIF suministrada al modelo, mediante un análisis de varianza (ANOVA) de un factor, seguido de un test de contraste post-hoc de comparación múltiple (Student-Newman-Keuls). Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p<0,05; todos los resultados de los parámetros farmacocinéticos, se expresan como la media ± desviación típica. Se estudiaron también las diferencias en porcentaje de variación (valor del segundo estudio menos valor del primer estudio normalizado al valor del primer estudio, y expresado en tanto por cien) de las medias de K^{trans}, k_{ep} y v_e, entre AIF1 y AIF3, y entre AIF1 y AIF2.

3. Resultados

Para K^{trans}, la AIF2 presenta valores significativamente más altos, seguidos de AIF1 y AIF3 (919.5±470.6, 1092.6±451.2 y 816.0±509.8, p<0.001, para AIF1, AIF2 y AIF3 respectivamente), para k_{ep}, AIF2 presenta también los valores más altos, pero AFI3 muestra valores mayores que AIF1 (73.1±19.0, 98.0±58.5, 84.8±27.2, p<0.001), Figura 3. v_e no muestra diferencias significativas (p=0.513).

Los histogramas obtenidos (Figura 4), mostraron que las diferencias entre las medias de AIF1 y AIF3 (-7.4±49.1% para K^{trans}, 18.3±34.2% para k_{ep}, y -5.2±78.2% para v_e) son menores que las existentes entre las medias de AIF1 y AIF2 (35.0±57.7% para K^{trans}, 37.8±73.1% para k_{ep}, y 30.4±70.4% para v_e).

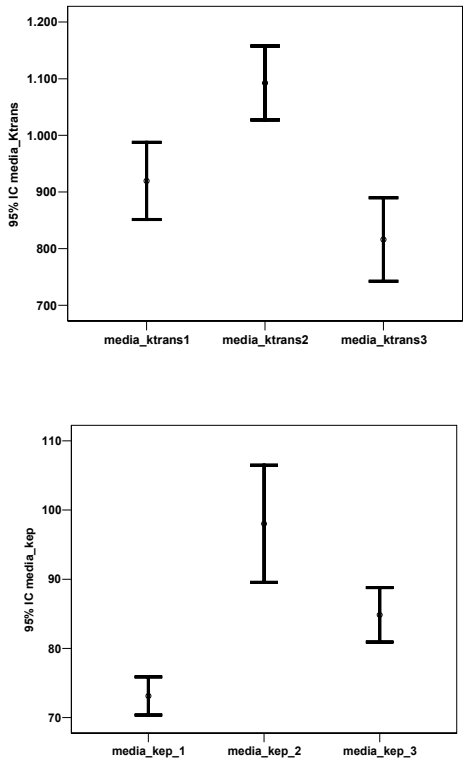


Figura 3.*Barras de error (intervalo de confianza al 95%) de la media de K^{trans} y la media de k_{ep}, para AIF1, AIF2 y AIF3.*

4. Discusión - Conclusiones

Los resultados de la comparativa estadística entre los parámetros farmacocinéticos obtenidos, utilizando las tres funciones de entrada arterial propuestas, indican que la elección entre las tres funciones de entrada arterial produce diferencias estadísticamente significativas en los valores obtenidos para la permeabilidad vascular, K^{trans}, y para la ratio de extracción, k_{ep}, (p<0.001), pero no para la fracción de volumen del espacio extravascular extracelular, v_e (p=0.513). Esto pone de manifiesto la importancia que la selección de la función de entrada arterial, tiene sobre los valores de los parámetros K^{trans} y k_{ep}, corroborando lo indicado por otros autores con respecto a la reproducibilidad del modelado farmacocinético, [8], [9].

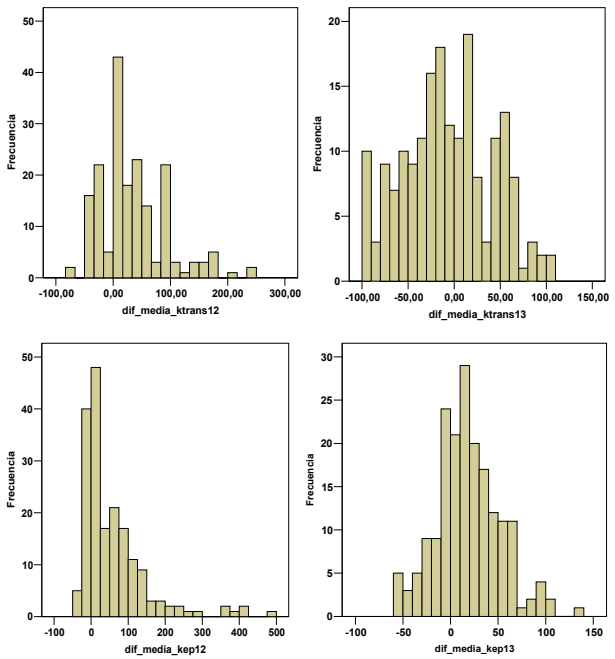


Figura 4.*Histogramas de las diferencias en porcentaje para Ktrans y kep, entre AIF1y AIF2, y entre AIF1 y AIF3.*

Al no existir unos valores absolutos de referencia para los parámetros, es muy difícil discutir los resultados obtenidos con cada una de las AIF utilizadas; lo que si queda claro es que el uso de una AIF promedio de una población conlleva una sobreestimación de los parámetros K^{trans} y k_{ep}, si los comparamos con los obtenidos utilizando una AIF individual (manual sobre arteria mayor, o local proporcionada por la metodología ICA). En cualquier caso, la función de entrada arterial debe reflejar la contribución arterial al tejido analizado, por lo que desde este punto de vista de coherencia espacial, los valores de los parámetros obtenidos al utilizar la función de entrada arterial local (la proporcionada por ICA sobre las arterias ováricas) deben ser los que más se aproximen a la realidad.

Los resultados de las diferencias en porcentaje indican que la utilización de una AIF común, obtenida como la media de una población, sólo tiene justificación si el único objetivo es estimar el valor medio de los parámetros farmacocinéticos de un determinado tejido para un grupo de pacientes, o cuando es imposible por la calidad de las imágenes la obtención de una AIF individual. Sin embargo, cuando lo que se desea es una estimación exacta de los parámetros farmacocinéticos en un individuo concreto, la AIF debe seleccionarse de forma individualizada, minimizando de esta forma la variabilidad entre sujetos.

Referencias

[1] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. "Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols". *J Magn Reson Imaging*; 10:223-32, 1999

[2] Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. "Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model". *Magn Reson Med*; 33:564-8, 1995.

[3] Sanz-Requena R, Martí-Bonmatí L, Álvarez C, García G, Pellicer A, Alberich-Bayarrí A, Moratal D. "Comparación de los modelos farmacocinéticos mono y bicompartimentales en la evaluación de la respuesta al tratamiento en el síndrome de hiperestimulación ovárica mediante RM", *Radiología*, 2008

[4] Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simón C. "The pathogenesis of OHS: in vivo studies investigating the role of interleukin (IL)-1b, IL-6 and vascular endothelial growth factor (VEGF)". *Fertil Steril*; 7:482-9, 1999.

[5] Gómez R, Simón C, Remohí J, Pellicer A. "Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade". *Endocrinology*; 143:4339-48, 2002.

[6] Álvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gómez R, Fernández-Sánchez M, et al. "Dopamine agonist cabergolina reduces hemoconcentration and ascites in hyperestimulated women undergoing assisted reproduction". *J Clin Endocrinol Metab*; 92:2931-7, 2007

[7] Jackson A, Jayson GC, Li KL, Zhu XP, Checkley DR, Tessier JJ, et al. "Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma". *Br J Radiol*; 76:153-62, 2003

[8] Buckley DL. "Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI". *Magn Reson Med*; 47:601-606, 2002.

[9] Padhani AR, Hayes C, Landau S, Leach MO. "Reproducibility of quantitative dynamic MRI of normal human tissues". *NMR Biomed*; 15:143-53, 2002.

[10] Calamante F, Gadian DG, Connelly A. "Delay and dispersión effects in dynamic susceptibility contrsast MRI: simulations using singular value decomposition". *Magn Reson Med* ; 44:466-473, 2000.

[11] Calamante F. "Bolus dispersion issues related to the quantification of perfusion MRI data". *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 22:718-722, 2005.

[12] Weinmann H, Laniado M, Mutzel W. "Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers". *Ph Chem Phy Med NMR*; 16:167-72, 1984.

[13] Parker GJ, Roberts C, Macdonald A, Buonaccorsi GA, Cheung S, Buckley DL, et al. "Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI". *Magn Reson Med* ; 56:993-1000, 2006.

[14] P. Comon. "Independent component analysis, a new concept?". *Signal Processing* 36,287-314, 1994.

[15] Materne R, Smith AM, Peeters F, Dehoux JP, Keyeux A. Horsmans Y, Van Beers BE. "Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI". *Magn Reson Med*; 47:135-142, 2002.

[16] Ródenas J, Rieta JJ, Moratal D, Martí-Bonmatí L. "Aplicación de ICA a imágenes ováricas de RM para la extracción del comportamiento hemodinámico", *Actas XXV CASEIB*, ISBN: 84-612-0369-7, 141-144, 2007.

Análisis de contornos y estudio de la rotación del colimador en Radioterapia IMRT

D. Bretón, J.M. Artacho, X. Mellado, S. Cruz

Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones (GTC), Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)
Universidad de Zaragoza, España, jartacho@unizar.es

Resumen

La Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) es una técnica avanzada que permite concentrar eficazmente la radiación sobre el tejido tumoral, limitando la dosis que reciben los órganos sanos adyacentes. El uso de un colimador multiláminas (MLC) permite dar forma al haz de radiación generado por un acelerador lineal. El MLC puede girar sobre el eje perpendicular al haz de radiación, lo que permite una mejor adaptación a cada situación concreta. Este trabajo se centra en el estudio de la rotación del colimador, con objeto de obtener aquel ángulo que resulte más indicado para irradiar un tumor teniendo en cuenta su forma. Para ello se propone un análisis de contornos sobre la proyección del volumen tumoral en el plano del colimador. Así como la generación de un histograma de pendientes que permita ajustar mejor la apertura del sistema MLC a la zona tumoral. Resultando en una mejora de las distribuciones de dosis y los resultados de la radioterapia.

1. Introducción

El cáncer representa una de las principales causas de muerte en el mundo. De ahí el interés que tiene la investigación y el desarrollo de nuevas técnicas para su tratamiento. Actualmente, el tipo de terapia aplicada es muy variable: radioterapia, quimioterapia, cirugía o la conjunción de varías de estas técnicas. La elección de una u otra dependerá del tipo de cáncer, así como de su tamaño y situación espacial.

La Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) es una modalidad de radioterapia externa de alta precisión que utiliza un conjunto de haces de rayos X, para concentrar la radiación sobre una región tumoral o CTV (*Clinical Target Volume*). Para conseguirlo, es preciso planificar adecuadamente las aportaciones de cada haz, teniendo en cuenta que los tejidos sanos (*Organ At Risk*) adyacentes al tumor no pueden superar determinados niveles de dosis. Una de las principales características de la radioterapia IMRT es que cada haz puede aportar una intensidad de dosis no uniforme y con una determinada forma [1], lo que permite ajustar la radiación a la forma tridimensional del tumor.

El problema de la planificación consiste en determinar las aportaciones de cada uno de los haces de radiación, cuyos valores dependen a su vez de las trayectorias que siguen cada uno de los rayos en el interior del haz, así como de las posiciones de los focos de radiación [2]. Las posiciones de los focos vienen especificadas por el giro del brazo de radiación y el giro de la camilla del paciente, manteniendo la distancia entre el foco y el isocentro (punto de convergencia del conjunto de haces) constante.

Las aportaciones de cada haz se modelan mediante matrices de fluencia, cuyos valores representan la cantidad de radiación que debe pasar por cada uno de los bixels en los que ha sido discretizada la proyección del tumor en el plano del colimador. Su determinación exige el planteamiento y resolución de un complejo problema matemático, para cumplir las especificaciones de dosis sobre el paciente.

Una vez determinadas estas aportaciones, el proceso de administración de la dosis exige dar forma al haz de radiación, para lo cual se utilizan colimadores multiláminas (MLC). El colimador MLC es un sistema formado por un conjunto de láminas de tungsteno dispuestas formando pares contrapuestos, que pueden moverse independientemente en dirección longitudinal (figura 1). De modo que la radiación pasará por la apertura o hueco formado entre láminas contrapuestas, permitiendo dar forma al haz de radiación.

Una de las posibilidades o grados de libertad que ofrece el sistema IMRT es que el colimador multiláminas puede girar sobre el eje que une el foco con el isocentro, al objeto de permitir una mejor adaptación de éste a la forma del tumor. En este sentido, apenas hay estudios realizados sobre la influencia que tiene el giro de colimadores en el proceso de planificación de IMRT.

El presente trabajo tiene por objeto analizar qué ángulo de giro del colimador resulta más indicado en cada caso, teniendo en cuenta la geometría de los órganos CTV de cada paciente específico. Se propone realizar un estudio de contornos sobre las proyecciones de los órganos tumorales (CTV) en el plano del colimador perpendicular al eje foco-isocentro. Además, se tendrán en cuenta las limitaciones físicas del colimador MLC, y el modelado del problema en el proceso de planificación.

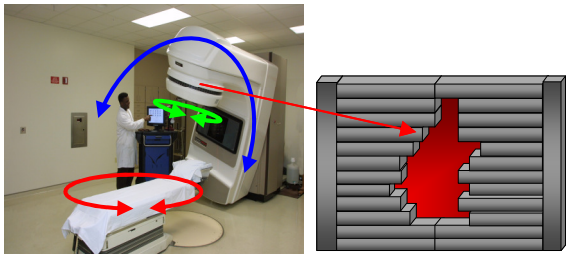


Figura 1. *Equipo de radiación y colimador MLC.*

2. Modelado del haz y análisis de contornos

La planificación del tratamiento de radioterapia exige, suponiendo conocidos la geometría del paciente y las posiciones de los órganos, la determinación de los patrones de intensidad que debe liberar cada haz de radiación, para conseguir la distribución de dosis prescrita por el especialista [1]. El planteamiento de este problema exige la discretización del volumen del paciente en pequeños cubos denominados vóxeles y la discretización de cada uno de los haces de radiación. Así como el establecimiento de adecuados modelos de radiación que permitan obtener las relaciones entre las aportaciones de los haces y la dosis en cada punto del paciente.

Normalmente, el tamaño de la discretización del haz de radiación según el eje vertical (Δv) se hace coincidir con la altura de las láminas del colimador (habitualmente 1 cm), mientras que el paso según el eje horizontal (Δu) se fija variable (de 0.5 cm a 1 cm).

Al objeto de permitir una mejor adaptación del colimador MLC a cada situación concreta en función de la geometría del paciente, tiene gran interés la generación de la retícula utilizada en la discretización del haz de radiación.

En ese sentido, el presente trabajo se centra en investigar las prestaciones que ofrece el giro de colimador de cara a permitir una mejor adaptación a la región tumoral.

2.1. Análisis del contorno

En este apartado se analiza como obtener el contorno de la proyección del tumor (CTV) sobre el plano del colimador. Al realizar un sistema de trazado de rayos y unir el centro de cada uno de los vóxels que componen el tumor (CTV) con el foco de radiación analizado, obtenemos, tal y como vemos en la Figura 2, un conjunto discreto de puntos sobre el plano del colimador MLC. Estos puntos dan una idea de la vista del volumen a radiar desde ese foco de radiación. En primer lugar se acota el plano de radiación, obteniendo los extremos de las proyecciones (u_{min}, u_{max}, v_{min}, v_{max}). A continuación se divide el plano del colimador en pequeñas celdas 2D llamados bixels de acuerdo a los parámetros Δu, Δv, seleccionados y se asigna un peso w_{ij} a cada celda.

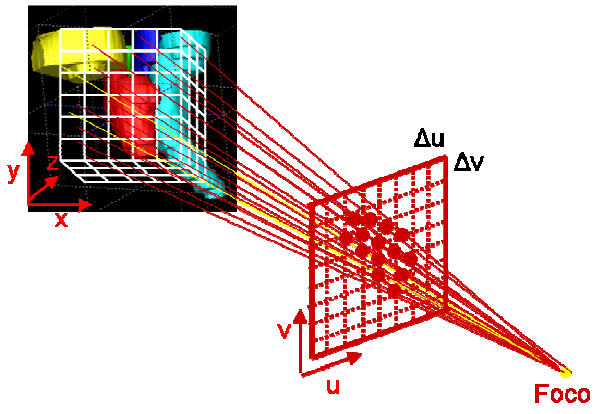


Figura 2.*Proyección de los vóxels en el plano del colimador y discretización del haz*

El modelado o discretización realizado sobre el haz de radiación influirá en los resultados de la planificación, de modo que es razonable pensar que los resultados serán mejores cuanto mejor se encierre el contorno del órgano tumoral (CTV). La idea consiste en analizar el contorno o silueta de la proyección del CTV sobre el plano de radiación. Teniendo en cuenta que en realidad se tiene un conjunto discreto de puntos proyectados sobre este plano el problema será cómo calcular dicho contorno a partir de estos puntos. Para la obtención del contorno se propone en este trabajo la utilización de la función *convhull*, que traza la envolvente convexa de un conjunto discreto de puntos *X*, basándose en el algoritmo Qhull [3].

Ahora bien, teniendo en cuenta que la proyección del CTV puede tener forma cóncava debido a las propias cavidades de los órganos es posible que los resultados no sean completamente satisfactorios, como puede apreciarse en la figura 3, donde con línea sólida se representa la envolvente convexa del conjunto de puntos.

Por esta razón, adicionalmente se ha considerado la función *hullfit*, que mejora la funcionalidad mediante la obtención de la envolvente poligonal de menor perímetro. Esta función permite minimizar el área encerrada por la envolvente permitiendo sólo segmentos de *p* veces la máxima longitud de segmento encontrada por *convhull*. De esta forma se ha conseguido obtener una envolvente que encierra mucho mejor la proyección del volumen del CTV a tratar (línea a trazos en figura 3).

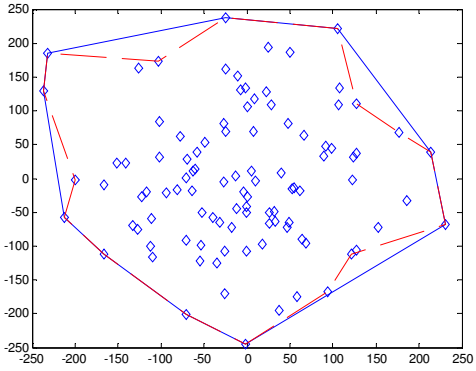


Figura 3.*Contorno calculado con convhull (línea sólida) y hullfit (a trazos)*

La elección del valor del parámetro *p* viene determinada por la forma del conjunto discreto de puntos y por su número, que coincide con el número de voxeles seleccionado del órgano CTV. En nuestro trabajo se ha considerado un caso real de cáncer de próstata con: 1000, 2500, 5000, 10000, 20000 y 40000 voxeles. Empíricamente se ha podido comprobar que con un factor *p* igual a 0.25, el contorno se ajusta aceptablemente a la silueta de la proyección del tumor en el rango que va de 2500 a 5000 voxeles.

2.2. Discretización del haz

Una vez trazado el contorno del conjunto de puntos, a continuación se aborda el modelado o discretización del

haz, mediante la acotación de (u_{max}, u_{min}, v_{max}, v_{min}), con lo que se acota el plano de radiación del colimador.

Al efecto de dividir esta región en bixels, podemos variar ciertos parámetros, que son: la anchura de las láminas (Δv), el paso de movimiento longitudinal de cada lámina (Δu), y la posición del centro de la rejilla respecto de la proyección del isocentro del volumen a radiar (offsetu, offsetv). Como se ha indicado, la apertura y cierre de las láminas del colimador permite modular la intensidad del haz en cada celda. Es de suponer que el proceso sería más eficiente si estas láminas se pudieran ajustar lo más posible al contorno calculado en el apartado anterior, ya que lo que interesa es radiar sobre el área cancerosa, al mismo tiempo que se limita la dosis en los tejidos adyacentes al tumor.

En nuestro estudio, consideraremos que una lámina obstruirá una celda *i* si el área encerrada por el contorno del órgano en dicha celda no supera el 50% del área de la cuadrícula. En caso contrario, consideraremos que está abierta. (Figura 4)

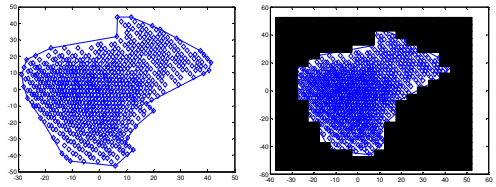


Figura 4. *a) Contorno y proyección de los vóxels. b) Ajuste de las láminas para Δv=0.5cm, Δu=0.5cm*

De todo lo anterior se deduce que, para poder analizar el ajuste de las láminas al contorno, debemos diseñar una función que evalúe el "rendimiento" de cada configuración. Para ello se propone la función:

$$R = \frac{\sum_i A_d^i}{A_o + \sum_i A_f^i}$$

donde, para cada celda *i* no obstruida por una lámina, A_d^i es el área interior al contorno que queda "descubierta" y A_f^i es el área "descubierta" exterior al contorno. A_o es el área total encerrada por el contorno. (Figura 5)

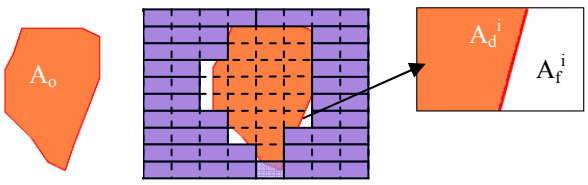


Figura 5. *Ao, Ad y Af*

El objetivo es encontrar una configuración de parámetros que maximice este rendimiento, obteniéndose el máximo rendimiento posible ideal R=1 cuando $\Sigma A_d = A_o$ (el área interior descubierta es el área total) y $\Sigma A_f = 0$ (el área exterior descubierta es nula)

3. Rotación del colimador

A la hora de planificar un tratamiento de radioterapia, partimos de las proyecciones de los vóxels sobre el plano del colimador. Evidentemente, la forma del contorno proyectado sobre el plano del colimador depende totalmente de la posición relativa del paciente respecto al foco considerado (dada por el giro de brazo y de camilla). La planificación obtenida depende completamente de la posición de los haces, pero también del giro del colimador considerado, puesto que afecta a la discretización del haz.

En la mayoría de las ocasiones, los tratamientos actuales no contemplan esta prestación adicional y no tienen en cuenta la posibilidad de girar el colimador. En este sentido, el efecto que tiene el giro del colimador en la planificación no ha sido casi desarrollado, y apenas existen estudios al respecto [4] [5].

Ahora bien, este giro del colimador MLC respecto al eje foco-isocentro puede repercutir favorablemente en los resultados de la planificación. El objetivo es encontrar el ángulo θ_{opt} óptimo de giro del MLC, tal que permita el ajuste más exacto de las láminas al contorno del órgano CTV mediante el análisis de la función rendimiento anterior.

3.1. Análisis de pendientes

Para hallar el ángulo óptimo, se estudiarán las pendientes de los segmentos que conforman el contorno. La idea que se propone es construir un histograma de pendientes, en el que para cada ángulo o pendiente, de 0 a 180º, se calculará su frecuencia de aparición, ponderada por las longitudes de los segmentos. El máximo de este histograma corresponderá con la pendiente de mayor aparición en el contorno. Para evaluar el método, calcularemos el rendimiento R para todos los ángulos de giro posibles del colimador, basándonos en la hipótesis de que el ángulo que da lugar a un rendimiento máximo coincide con aquel con máxima frecuencia de aparición.

En la Figura 6, se muestran los resultados obtenidos sobre un caso real, donde el valor para θ_{max}=75º se corresponde con el bordes izquierdo y derecho del contorno, mientras que los picos secundarios asociados a 25º y 110º, se asocian a los bordes superior e inferior del contorno.

Sumar 90º al ángulo de máxima aparición, la dirección favorecida queda en paralelo con el cierre de las láminas de manera que puedan ajustarse al contorno del CTV.

$$\theta^* = \theta_{máx} + 90^\circ$$

siendo θ_{max} el ángulo que corresponde a la máxima frecuencia de aparición en el histograma.

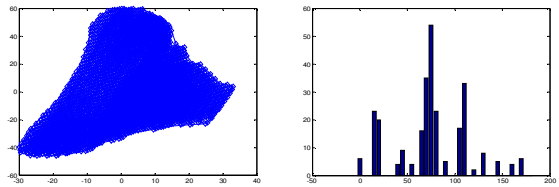


Figura 6. *a) Proyección de los vóxels pertenecientes a un tumor en la próstata. b) Histograma de pendientes.*

4. Resultados

A continuación se muestra una comparativa de los resultados originales (sin giro del colimador) y los obtenidos al utilizar el valor del giro del colimador MLC propuesto en este trabajo.

Del análisis de las curvas de la figura 7 se observa que en los focos A y B el ángulo principal obtenido se aproxima al ángulo de máximo rendimiento, confirmándose la hipótesis de trabajo. En estos focos, el histograma presenta un grupo de direcciones favorecidas próximas entre sí, y así el ángulo de giro extraído a partir del análisis de pendientes coincide o está próximo al que nos proporciona el ajuste óptimo de las láminas al contorno. En cambio, en el foco C el histograma tiene poca desviación, lo que indica que no hay una dirección claramente favorecida para ese foco.

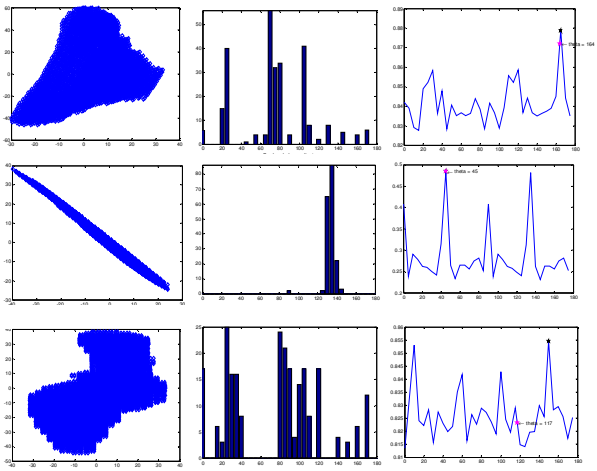


Figura 7. *Análisis de las proyecciones sobre los focos A , B y C. Histogramas de pendientes y curvas de rendimientos.*

4.1. Aplicación a pacientes

Habitualmente, los histogramas HDV (Histograma Dosis Volumen) se utilizan como una medida de calidad de los tratamientos con radioterapia. Estos histogramas dan idea del porcentaje de volumen (eje de ordenadas) que supera un determinado nivel de dosis (eje abcisas). De modo que para radiar con efectividad al volumen tumoral (CTV) y no sobrepasar determinados niveles de dosis en los organos sanos adyacentes (OAR) es preciso cumplir una determinada distribución de dosis sobre el paciente que viene dada en forma de histograma.

De modo que interesa que el histograma diferencial HDV en el CTV sea lo más estrecho posible y con una dosis media lo más parecida a la dosis prescrita, lo cuál indica una mayor homogeneidad de dosis en el CTV. Mientras que en los órganos críticos OAR interesa que el histograma diferencial HDV quede por debajo del límite establecido y que su dosis media sea lo más baja posible.

En este apartado, se muestran los resultados de un caso representativo al desarrollar el método propuesto en una planificación IMRT con 3 haces (A,B,C) coplanares (giro de camilla de 0º) en un cáncer de próstata.

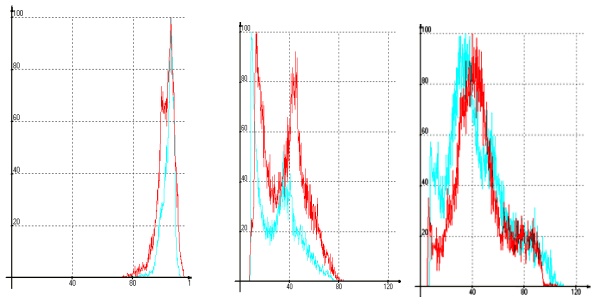


Figura 8. *a) HDV próstata. b) HDV recto.c) HDV Vejiga*

Tabla 1. *Posición de haces y giro de colimador obtenido.*

Giro	Haz A	Haz B	Haz C
Brazo	60º	180º	300º
Colimador	70 º	135 º	0º

En particular, se ha considerado un tratamiento de cáncer de próstata, donde el volumen está formado por la próstata (CTV), el recto (OAR1) y la vejiga (OAR2).

Los resultados obtenidos se muestran en la figura 8, en la situación correspondiente a utilizar el giro de colimador propuesto en este trabajo (trazo rojo) y sin considerarlo (trazo azul).

Del análisis de las gráficas, se desprende que al considerar el giro de colimador la distribución de dosis obtenida en el CTV es más estrecha, lo que implica una mayor homogeneidad de la dosis en el CTV, a la vez que se mantiene el valor de la dosis prescrita. Respecto al comportamiento del recto y la vejiga, el histograma obtenido con giro de colimador queda por debajo o a la izquierda, respectivamente, del original, lo que indica que el nivel de dosis se reduce en todo el volumen, y por tanto se ve menos dañado.

En conclusión, el ángulo de giro de colimador obtenido a partir del análisis de contorno de las proyección de la región tumoral, permite mejorar los resultados de la planificación, y por tanto mejorar la calidad de los tratamientos en la técnica de radioterapia de intensidad modulada.

Referencias

[1] Van Dyk J., “The Modern Technology of Radiation Oncology”, Vol. I, pp 231-286, Ed. Medical Physics Publishing, (1999).

[2] Artacho J.M., Nasarre M.A., Bernués E., Cruz S., “A Feasible Application of Constrained Optimization in the IMRT System”, IEEE Trans. Biomed. Eng., Vol. 54, pp. 370-379, (2007).

[3] Barber C., Dobkin D., Huhdanpaa H., “The Quickhull algorithm for convex hulls”, ACM Trans. On Mathematical Software, vol. 22, pp. 469-483, (1996).

[4] Luan S., Heintz P., Sorensen et al., “The Effect of Collimator Rotation on IMRT Treatment Planning” Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., Vol. 63, Sup. 1, pp. S524-S525 (2005).

[5] Otto K., Clark, B.G., ”Enhancement of IMRT delivery through MLC rotation” Phys. Med. Biol., Vol. 47, pp. 3997-4017 (2002).

Viabilidad de la Electromiografía Multicanal en pacientes con Lesión Medular Incompleta

M. Pérez Zabalza[1], M.A. Mañanas Villanueva[1], M. Rojas Martínez[1], J. Vidal Samso[2]

[1] Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica (CREB), Depto. ESAII, Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona, España, {maria.perez.zabalza, miguel.angel.mananas, monica.rojas}@upc.edu

[2] Institut Universitari de Neurorehabilitació Guttmann-UAB, Badalona, España, jvidal@guttmann.com

Resumen

La lesión medular incompleta (LMI) es una afectación del sistema nervioso que genera una alteración tanto de la sensibilidad como de la función motora de las personas. En este trabajo se presenta la introducción de una nueva técnica de electromiografía de superficie denominada Electromiografía de superficie Multicanal, que será aplicada a pacientes con este tipo de afectación con el objetivo de estudiar la viabilidad de la misma. Se analizaron tres músculos de las extremidades inferiores (Vasto Lateral (VL), Gemelo Interno (GI) y Tibial Anterior (TA)) durante contracciones isométricas y ejercicios dinámicos de pedaleo en pacientes con LMI y sujetos sanos. El VL se encontró especialmente activo en todos los ejercicios observándose potenciales de EMG propagándose a lo largo de las fibras. Si bien el TA no estuvo activo en el pedaleo, sí lo estuvo ante contracciones alta y baja isométricas e incluso detectándose fatiga mioeléctrica. Por el contrario, durante la activación del GI en pedaleo y contracciones isométricas se reflejó un número bajo de Unidades Motoras activas.
Estos resultados son muy preliminares y requieren del estudio de una población de sujetos sanos y pacientes mayor que los corroboren. Sin embargo, los resultados obtenidos permiten concluir que la EMG de superficie multicanal es una metodología viable y de gran utilidad como herramienta de monitorización de la función neuromuscular en pacientes con Lesión Medular Incompleta.

1. Introducción

La incidencia de la lesión medular (LM) varía de 15 a 40 casos por millón de habitantes en las sociedades industrializadas [1]. Estos datos indican además, que las dos causas más frecuentes son los accidentes de vehículos a motor y los accidentes laborales, con una incidencia acumulada que oscila entre el 50 y el 75 % de las lesiones medulares. Los avances introducidos en los protocolos de asistencia inmediata han mejorado notablemente la tasa de supervivencia de los accidentados y han aumentado notablemente la prevalencia de la LM hasta el punto de haberse duplicado en los últimos 20 años.

La instauración de una lesión medular (LM) genera una alteración de la función motora de las extremidades y una incapacidad, en la mayoría de los casos, para la función de la marcha.

La alteración de la marcha, es una de las causas más importantes de discapacidad, limitando la movilidad y la capacidad de interacción de las personas afectadas con lesión medular (u otras lesiones del Sistema Nervioso Central).

La introducción y desarrollo de procedimientos asistenciales se acompañan de la necesidad de medir y objetivar su eficacia. El análisis de las señales bioeléctricas ofrece la posibilidad de estudiar de manera cuantitativa y cualitativa los patrones de activación, monitorizar el proceso rehabilitador, establecer las pautas más efectivas de estimulación en cada paciente e individualizar los programas de rehabilitación.

La electromiografía de superficie (SEMG) es una manera no invasiva de registrar la actividad muscular durante la marcha de los pacientes afectos de una Lesión Medular.

El patrón electromiográfico de la marcha ha sido estudiado en profundidad y se han descrito patrones de normalidad, obteniéndose modelos matemáticos que describen el patrón de activación sinérgica de los distintos grupos musculares [2]. Igualmente, es posible monitorizar las variaciones en el patrón de activación (amplitud y frecuencia) a partir del registro de la actividad EMG a lo largo del proceso rehabilitador [3] [4].

Aunque en diversos estudios está demostrado que hay un incremento de la señal EMG de músculos de extremidades gracias a la rehabilitación y el entrenamiento en pacientes con LM incompleta [5] [6], no se conoce si los responsables de esta evolución son un incremento cuantitativo en términos de reclutamiento de unidades motoras, una disminución de la fatigabilidad mioeléctrica o la aparición de nuevas zonas de inervación [7] [6].

Una matriz lineal de electrodos es un sistema que detecta la señal EMG de superficie en diferentes puntos localizados a lo largo de una línea, dando lugar a lo que denominamos señal EMG multicanal.

Los nuevos sistemas de múltiples canales de registro, amplificación, digitalización y tratamiento informático de la señal, permiten la estimación de variables como la Velocidad de Conducción (VC) de los Potenciales de Acción de Unidades Motoras (MUAP) activas, la caracterización de otros aspectos topográficos como la detección de zonas de inervación (ZI), la localización espacial de la unidad motora, dirección de las fibras o la transición entre músculo y tendón. Además, favorece la separación de Unidades Motoras (UMs) y por consiguiente la obtención de la frecuencia de activación y los cambios en el reclutamiento de cada una de ellas.

Existe un incremento de estudios neurofisiológicos que demuestran el potencial de estas técnicas [8] (Zwarts y

Stegeman, 2003) pero aún no han sido aplicadas en pacientes con Lesión Medular Incompleta. El objetivo de este estudio es observar la viabilidad de esta técnica en este tipo de pacientes.

2. Metodología

2.1. Sujetos e Instrumentación

Dos sujetos voluntarios sin antecedentes de desórdenes del sistema neuromuscular y tres pacientes con Lesión Medular Incompleta (ASIA C/D) hombres participaron en el estudio.

En este estudio se utilizaron tanto matrices lineales adhesivas como no adhesivas (Fig. 1) con 16 electrodos de plata, de 1 mm de ancho y 2 mm de longitud. La distancia entre electrodos fue 10 mm. Para disminuir la impedancia de contacto de los electrodos se afeita y se limpia la piel con pasta abrasiva utilizando gel para contacto con la superficie.

Figura 1. *Matriz lineal de electrodos semidesechable adhesiva (arriba) y matriz lineal de electrodos reutilizable y no adhesiva (abajo).*

Las señales EMG se amplifican entre 10 – 400 Hz con un amplificador diseñado por el LISiN (Laboratorio de Ingeniería del Sistema Neuromuscular y la Rehabilitación Motora) del Politécnico de Turín. Las señales tratadas por el sistema son digitalizadas internamente y transferidas a un PC mediante interfaz USB durante la visualización o el almacenamiento de las mismas en tiempo real.

2.2. Protocolo Experimental

Se han evaluado diferentes tipos de ejercicios y contracciones a realizar tanto por los sujetos sanos como por los pacientes en base a: la obtención de cierta actividad muscular observada mediante Potenciales de Acción de las Unidades Motoras (MUAPs) propagándose a los largo de las fibras (y de la matriz de electrodos al estar alineada con el músculo) y detección de Zonas de Inervación entre otros en las señales EMG multicanal.

Se han realizado dos tipos de ejercicios

- Ejercicios Isométricos con el sujeto sentado contra una resistencia proporcionada por un brazo mecánico: 1) Flexión dorsal del pie (para activar, entre otros, el tibial anterior) y 2) Flexión plantar del pie (para activar, entre otros, los gemelos).

  Se realizaron contracciones de nivel bajo y alto de corta duración (5 segundos) así como contracciones sostenidas (ó fatiga) de nivel medio. Entre ejercicios, el sujeto siempre descansaba un mínimo de tres minutos.

- Ejercicios Dinámicos mediante un cicloergómetro (ReckMed, Motomed Viva2) pedaleando en posición supina.. La duración fue como máximo 60 segundos y se realizó a diferentes niveles de resistencia del cicloergómetro: 1 a 4 para el paciente con LMI y 3, 10, 13 y 20 para el voluntario sano. Entre ejercicios se realizó un descanso de tres minutos.

2.3. Colocación de las matrices

Para la colocación de las matrices, se trazaron en cada sujeto los puntos de origen e inserción del músculo a analizar: Tibial Anterior, Gemelo Interno y Vasto Lateral. Se marcó una línea de referencia entre dichos puntos, y mediante una matriz lineal no adhesiva (Fig 1) se buscó la localización óptima mediante contracciones selectivas para colocar la matriz de electrodos adhesiva: aparición de MAUPS de gran amplitud propagándose a velocidades de conducción dentro de un rango fisiológico y alejado de la Zona de Inervación.

El origen del Vasto Lateral se encuentra en la cara externa del trocánter mayor y línea áspera; y la inserción del mismo en la base de la rótula. La matriz se colocó aproximadamente a un 20% de la longitud total de la línea de referencia desde la rótula.

En el caso del Tibial Anterior, el origen se encuentra en la tibia, y la inserción en la 1ª cuña y base del 1r. metatarsiano. La matriz de electrodos se colocó aproximadamente a un 25% de la longitud total desde la rótula.

Finalmente, el origen del Gemelo Interno esta en la cara posterosuperior del cóndilo femoral interno, y la inserción en la cara posteroplantar del calcáneo. La matriz se colocó aproximadamente a un 10% respecto a la longitud total desde la cara posterior de la rodilla.

2.4. Variables de Interés

La información relacionada con la potencia de las señales EMG se obtiene mediante la variable de valor cuadrático medio (RMS).

Otra variable de interés es la velocidad de conducción de las fibras musculares (VC) cuyos valores se encuentran comprendidos entre 3 y 8 m/s. La VC está asociada con el tipo de UM activa (Tipo I ó II) y se ve alterada por diferentes condiciones fisiológicas como la fatiga y patológicas. Se estima a través del retardo temporal de MUAPs entre canales Doble Diferencial DD (el resultado del filtrado espacial de 3 canales SD contiguos, también conocido como tripleta) consecutivos utilizando técnicas tanto en dominio temporal como en el dominio frecuencial [9]. La técnica utilizada en este trabajo es la de “spectral matching” [10] (McGill et al., 1984) que usualmente se utiliza para estimaciones globales de la VC. La estimación se realiza en el dominio frecuencial y esta basada en la propiedad de la transformada de Fourier del retardo temporal. El coeficiente de correlación (CC) es un indicador de la bondad de la estimación de la VC, de tal forma que un CC superior al 85% indica que la estimación es muy buena y la tripleta es considerada de Tipo I. Si el CC está entre 75-85% la estimación es buena y la tripleta es de tipo II. Un CC inferior (debido a

MUAPs que no se propagan claramente o ruido) indica que la estimación/método no es adecuada.

Los cambios de la VC están asociados a modificaciones en la escala temporal del MUAP y al reclutamiento de UMs. Cuando una contracción se mantiene, se recluta un mayor número UM de tipo I que son más resistentes mientras que las de tipo II comienzan a fatigarse y dejan de ser activadas, Este fenómeno ocasiona que la VC disminuya durante una contracción sostenida, ya que las fibras de tipo I tienen una VC lenta y las de tipo II más rápida. Si la VC disminuye, el MUAP se ensancha en el dominio temporal produciendo un desplazamiento hacia las bajas frecuencias de su espectro. La frecuencia media (MNF) calculada del espectro es, por tanto, otra variable de interés. La disminución de los valores de estas dos variables (VC y MNF) están claramente asociados con la manifestación de la fatiga mioleléctrica.

3. Resultados

3.1. Ejercicios Dinámicos

En el pedaleo del voluntario sano, los tres músculos se encontraron activos a diferentes fases del ciclo (ver Fig. 2). Este patrón se observó en todas las resistencias del cicloergómetro utilizadas excepto en la menor (Resistencia 3) donde no se visualizó activación de ninguno de los tres músculos analizados.

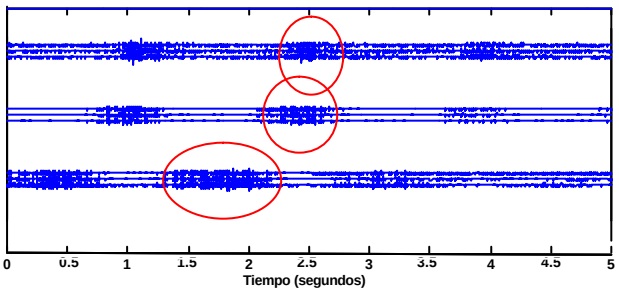


Figura 2. *Señales sEMG multicanal correspondiente a tres ciclos de pedaleo con una resistencia 13 del cicloergómetro. Se presenta una tripleta (tres canales SD) de cada uno de los músculos de interés (de arriba abajo): Vasto Lateral, Tibial Anterior y Gemelo Interno.*

La potencia de la señal EMG incrementó a medida que la resistencia es mayor (ver Fig. 4). Asimismo, se estimó la VC dentro de rangos fisiológicos en los tres músculos con una CC alrededor del 75%.

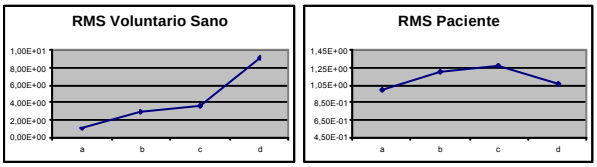


Figura 3. *RMS de la señal EMG para el sujeto sano (izquierda) y el paciente (derecha). Los valores a, b, c y d corresponden a los diferentes niveles de resistencia: para el sujeto sano 3, 10, 13 y 20; y para el paciente 1, 2, 3 y 4, respectivamente.*

Por otro lado, en el caso del paciente con LMI, no se observó un patrón temporal del ciclo tan bien definido como el de la Fig. 2. Si bien el Vasto Lateral estaba claramente activo al observarse MUAPS propagándose claramente no ocurría en fases tan definidas del ciclo del pedaleo. En la Fig. 4 se presenta una época de 100 ms con tres MUAPs propagándose. Por otro lado, si bien el Gemelo Interno se activó al observarse también MUAPs propagándose, esto sucedía con una frecuencia de activación muy baja (potenciales aislados como se observa en la Fig 5 inmerso entre potenciales que no se propagan como ruido o "crosstalk"). Finalmente, el Tibial Anterior se encontró inactivo durante el pedaleo.

La activación del VL y del GI se observó en todos los niveles de resistencia (incluso en el nivel 1 más bajo). La potencia de la señal EMG del VL aumentó al incrementar la resistencia de 1 a 3 y disminuyó ligeramente con resistencia 4, como se observa en la Fig 3.

La VC en el Vasto Lateral se estimó correctamente como indica un CC alrededor del 80%. Sin embargo, la estimación de la VC en el Gemelo Interno no resultó fiable totalmente con el método utilizado al obtenerse CC bajo (alrededor del 40%) y valores de VC ligeramente superiores al del rango fisiológico (9m/s). Todo ello puede ser debido a la activación de pocas Unidades Motoras (no hay apenas reclutamiento), además de la aparición de muchos potenciales de crosstalk que no se propagan. Todo ello sugiere que ante esta situación el método "spectral matching" no es adecuado y se necesita de un procesado adicional de las señales EMG.

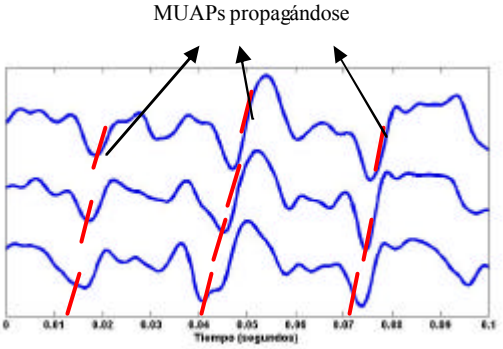


Figura 4. *Trama de 100 mseg de una tripleta del Vasto Lateral.*

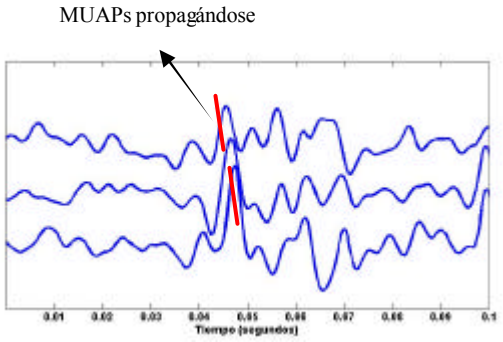


Figura 5. *Trama de 100 mseg del Gemelo Interno*

3.2. Ejercicios Isométricos

En el ejercicio de flexión dorsal del pie, el TA se encontró activo tanto a nivel de contracción alto como bajo, al observarse MUAPs propagándose claramente. La VC se estimó con CC elevados (en promedio de los tres pacientes un 68% para la contracción baja y 71% para contracción alta). La potencia de las señales EMG

también aumentaron al incrementar el nivel de contracción en un factor de 1,92 y 1,98 en promedio para los pacientes en el caso de los pacientes y sujetos sanos respectivamente.

En el ejercicio de contracción sostenida (o fatiga) se observó un ligero descenso de la VC así como de la MNF reflejando la presencia de la fatiga bioeléctrica en los tres pacientes con LMI. El RMS también descendió. Ello puede reflejar que no existió reclutamiento de fibras musculares por parte del SNC y fatiga por parte de las UM activas desde el inicio de la contracción.

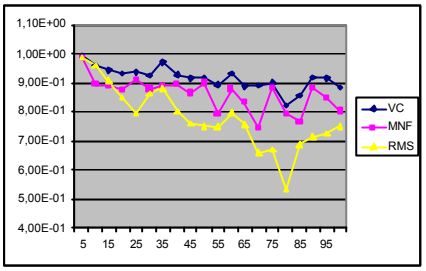


Figura 6. *Valores promedio de VC, MNF y RMS para los tres pacientes estudiados.*

En el ejercicio de flexión plantar del pie, el GI se encontró activo tanto a nivel de contracción alto como bajo. La VC se estimó con CC bajos (en promedio de los tres pacientes valor menor al 50%). La potencia de las señales EMG también aumentaron al incrementar el nivel de contracción en un factor de 2,32 en promedio para los pacientes

4. Discusión y Conclusiones

En este estudio se ha realizado por primera vez análisis de la función neuromuscular en pacientes afectados de una Lesión Medular Incompleta mediante electromiografía de superficie multicanal, es decir, hasta ahora los estudios neurofisiológicos que se habían realizado a estos pacientes eran utilizando técnicas convencionales de electromiografía de aguja o de electromiografía de superficie con electrodos bipolares. Sin embargo, hasta la actualidad se desconocía si esta técnica permitía la detección de MUAPs propagándose, la estimación de su VC así como la posibilidad de evaluar la fatiga mioeléctrica.

Esta técnica ha permitido obtener información avanzada de la función neuromuscular más allá de la tradicional activación del músculo por un incremento de la potencia de la señal EMG:

- Localización de Zonas de Inervación y geometría de los músculos.
- Detección de MUAP propagándose a partir de las Zonas de Inervación hacia los tendones.
- Estimación de la Velocidad de Conducción de dichos potenciales mediante algoritmos de procesado de señales “spectral matching”.
- Fatigabilidad del músculo en base a un descenso de la Velocidad de Conducción en contracciones sostenidas.

Se encontró que el músculo VL está muy activo durante ejercicios dinámicos como el pedaleo con múltiples UMs activas tal como indica un gran número de MUAPs propagándose a lo largo de las fibras musculares. Si bien el TA no estuvo activo durante el pedaleo, ello no fue debido a la imposibilidad de su activación, sino al patrón de pedaleo seguido por el paciente; pues ante ejercicios selectivos isométricos como flexión dorsal del pie, el TA pudo activarse con claridad obteniéndose MUAPs que se propoagaban tanto a niveles de contracción baja como alta. Los CC altos obtenidos corroboran dicha afirmación. En parte, puede ser debido a tratarse de un músculo muy superficial y de gran longitud. Por el contrario, el GI presentó MUAPs propagándose activándose con frecuencias bajas que indicaba la activación de pocas UMs durante los ejercicios (tanto pedaleo como flexión plantar del pie). El elevado crosstalk sugiere que para el posterior análisis de este músculo será necesario un procesado adicional.

Estos resultados son muy preliminares y requieren del estudio de una población de sujetos sanos y pacientes mayor que los corroboren.

Sin embargo, los resultados obtenidos permiten concluir que la EMG de superficie multicanal es una metodología viable y de gran utilidad como herramienta de monitorización de la función neuromuscular en pacientes con Lesión Medular Incompleta.

Referencias

[1] Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: S2-12.

[2] Hashimoto F. Ogawa R, Kameyama O. Control engineering and electromyographic kinesiology analyses of normal human gait. *J Orthop Sci* 2000; 5: 139-49.

[3] Grasso R, Bianchi L, Lacquaniti F. Motor patterns for human gait: backward versus forward locomotion. J Neurophysiol 1998; 80: 1868-85.

[4] Ricamato AL, Hidler JM. Quantification of the dynamic properties of EMG patterns during gait. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 15 (2005) 384–392.

[5] Dietz, V; Colombo, G; Jensen, L. Locomotor activity in spinal man. The Lancet; Nov 5, 1994; 344, 8932; ProQuest Medical Library pg. 1260-1263.

[6] Lim HK, Sherwood AM. Reliability of surface electromyographic measurements from subjects with spinal cord injury during voluntary motor tasks. J Rehabil Res Dev. 2005 Jul-Aug;42(4):413-22.

[7] Dietz V, Susan J. Harkema Locomotor activity in spinal cord-injured persons. *J Appl Physiol* 96: 1954–1960, 2004.

[8] Zwarts Machiel J, Stegeman Dick F. Multichannel Surface Emg: Basic Aspects And Clinical Utility. *Muscle Nerve* 28: 1–17, 2003.

[9] Farina D, Merletti R. Methods for estimating muscle fibre conduction velocity from surface electromyographic signals. *Med Biol Eng Comput* 2004; 42(4):432-45.

[10] McGill, K. C. and Dorfman, L. J., High-resolution alignment of sampled waveforms, IEEE *Trans Biomed Eng*, vol. 31, pp. 462-8, Jun, 1984.

Clasificación automática de limitación de flujo inspiratorio adquirido de forma no-invasiva durante el sueño

C. Morgenstern[1,2], R. Jané[1,2], M. Schwaibold[3], W. Randerath[4]

[1] Departamento ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España, {christian.morgenstern}@upc.edu

[2] Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) y CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

[3] MCC-Med GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania

[4] Klinikum Bethanien, Solingen, Alemania

Resumen

Detectar limitaciones de flujo inspiratorio (LFI) es de importancia para diagnosticar diferentes patologías en pacientes que sufren de trastornos ***respiratorios*** *durante el sueño (TRS). Actualmente las LFI se identifican mediante la señal de presión esofágica, que sigue siendo considerada el "gold-standard" para la estimación del esfuerzo respiratorio. Pero la invasividad de la medición de presión esofágica y su impacto en el sueño desaconsejan su uso en la rutina clínica. En este estudio se propone un nuevo sistema no-invasivo de clasificación automática de LFI. Primero se desarrolló un sistema automático de anotación de LFI basado en la relación entre presión esofágica y flujo respiratorio. Entonces se entrenaron clasificadores (Support Vector Machines y adaboost) con estas referencias gold-standard para clasificar inspiraciones de forma no-invasiva, sólo mediante el contorno del flujo de las inspiraciones. El nuevo sistema de clasificación automática parece prometedor, ya que alcanzó una sensibilidad de 0.92 y una especificidad de 0.89, superando resultados obtenidos previamente por expertos humanos.*

1. Introducción

Los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) inlcuyen apneas, hipoapneas, ronquidos o limitaciones de flujo inspiratorio (LFI). La detección de LFI es cada vez más importante para el correcto diagnóstico de una abanico de diferentes patologías como el síndrome de resistencia de la vía aérea superior (UARS) que causa fragmentación del sueño y cansancio diurno [1].

En los últimos años se han propuesto diferentes aproximaciones matemáticas para la clasificación fiable de inspiraciones con LFI mediante la relación de presión esofágica y flujo respiratorio (P/V) [2-6]. La medición de presión esofágica (Pes) sigue siendo considerada, a día de hoy, el "*gold-standard*" para estimar el esfuerzo respiratorio y representa la prueba de mayor calidad para la mayoría de trastornos que causan TRS [7]. Sin embargo la complejidad de la manometría esofágica y el hecho de ser invasiva, con el consiguiente impacto en el sueño [8], limita su uso en la rutina clínica.

Ayappa et al. [9] demostraron en el año 2000 que es posible para expertos humanos identificar visualmente los ciclos respiratorios con LFI, basándose unicamente en el contorno caractéristico que tienen las inspiraciones con LFI. Pero la identificación manual de LFI es una tarea ardua y costosa. Así pues se han estado proponiendo últimamente diferentes técnicas para la estimación no-invasiva de LFI y/o la clasificación automática de contornos de flujo respiratorio [3, 10-12].

Motivados por los métodos utilizados en el campo del reconocimiento automático de objetos [13], usamos clasificadores basados en métodos de aprendizaje supervisado (Support Vector Machines (SVMs) y *adaboost*), con la finalidad de identificar inspiraciones con y sin LFI de forma no invasiva. Primero se desarrolló un sistema de anotación automática de FLI mediante la relación (invasiva) de P/V. Entonces se entrenaron los nuevos clasificadores no-invasivos con estas referencias para clasificar inspiraciones basándose únicamente en el contorno de las inspiraciones. Finalmente se evaluó la capacidad y los resultados de clasificación de estos nuevos clasificadores.

2. Metodología

2.1. Sujetos

Once sujetos se sometieron a polisomnografía (PSG) nocturna (Somnolab Weinmann GmbH, Hamburg, Alemania) en los laboratorios del hospital *Klinikum Bethanien* en Solingen, Alemania, según un protocolo nuevo diseñado completamente para los propósitos mencionados y aprobado por el comité de ética del hospital. La señal de flujo respiratorio fue obtenida mediante una cánula nasal y una frecuencia de muestreo de 32Hz. Se obtuvo igualmente de forma sistemática la seña del presión esofágica (catéter UniTip por UNISENSOR AG, Attikon, Suiza y un amplificador ISOPRE-P, Standard instruments GmbH, Karlsruhe, Alemania) con una frecuencia de muestreo de 16Hz. Entre las otras señales fisiológicas obtenidas se incluía el SpO2, posición corporal, pulso y pletismograma (cinturones de inducción (ProTech, Services Inc, Mukilteo, WA, USA) alrededor del tórax y el abdomen), con una frecuencia de muestreo de 32Hz respectivamente. Igualmente se obtuvieron 2 canales EEG (C3/C4), 2 EOG (der./izq.), 1 EMG de barbilla, 1 EMG de pierna y 1 canal

ECG con una frecuencia de muestreo de 256Hz respectivamente. Las apneas y otros eventos respiratorios fueron clasificados según los criterios estándar [1].Los diez pacientes presentaron un rango de valores para el índice de apnea-hipoapnea (AHI) de 1.8 – 46.9.

2.2. Pre-procesado y detección de inspiraciones

El pre-procesado es esencial para una caracterización exitosa de la LFI. Las señales de flujo y presión esofágica (Pes) presentaban ruido, artefactos técnicos y disturbios fisiológicos (p.ej. picos positivos en la señal de Pes por tragar) que tuvieron que ser reducidos. Ya que la información más importante de la LFI se encuentra en el contorno de la inspiración en la señal de flujo, el filtrado tuvo que ser realizado cuidadosamente para no alterar el patrón de la señal con filtros *moving-average* (MA). Además del filtrado, una detección robusta del inicio y final de los periodos inspiratorios en las señales filtradas de flujo y Pes es esencial para el análisis LFI. La señal de flujo mostraba un línea de base aprox. constante que tuvo que ser sustraída. Igualmente se hizo un análisis adicional de la pendiente para eliminar pequeñas oscilaciones al inicio y al final de la inspiración. La línea base de la señal Pes mostraba importantes desviaciones durante toda la noche, dificultando de la separación entre inspiración y expiración. Por tanto la línea base fue estimada mediante una ventana deslizante de 1600 puntos (50s). El inicio y final de las inspiraciones fueron detectados mediante cruzamiento de la "línea cero" tras haber sustraído el offset de la línea base. Se aplicaron toda una serie de criterios para evitar artefactos y posibilitar una detección robusta de la inspiración, como son: amplitud mínima de la inspiración, duración mínima, etc.

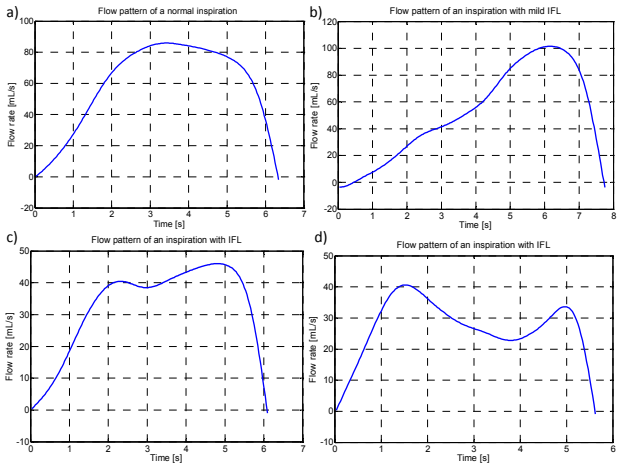


Figura 1. *Ejemplos inspiraciones (a) inspiración normal sin FLI (nivel 1) (b), inspiración con FLI suave (nivel 2) (c) inspiración con FLI (nivel 3), (d)Inspiración con FLI severo (nivel 4). Se pueden observer los cambios significativos en el contrno del flujo respiratorio para cada ejemplo.*

Se realizó un pre-procesamiento y detección adicional de inspiraciones para la señal Pes como se describe en [6].

2.3. Anotación de episodios FLI mediante la señal invasiva de Pes

La anotación de episodios FLI se realizó mediante la relación P/V de cada inspiración, como se describe en [6]. Las inspiraciones se clasificaron primero con los criterios de clasificación clásicos. Clásicamente se ha definido FLI como un descenso mínimo de 1 cmH2O de presión intratorácica/esofágica sin el incremento correspondiente en el flujo respiratorio [2-5,7]. Adicionalmente, en un intento para cuantificar la severidad de FLI, Clark et al. [3] sub-dividieron inspiraciones en cuatro niveles separados con severidad ascendiente (nivel 1 sin FLI, nivel 2 con FLI suave y los niveles 3 y 4 con FLI más severa). Se realizó pues una anotación adicional con los criterios de Clark [3] (Tabla 1) en un intento de comprobar en más detalle la capacidad de clasificación de nuestros clasificadores. Se escogieron los criterios de Clark porque están basados sobre los criterios clásicos pero permiten adicionalmente una cierta cuantificación de la severidad de FLI.

Nivel	Criterio 1		Criterio 2
1	$\dot{V}(P) = a \cdot P^b$ con b >= 0.8		
		Y	no nivel 3 o 4
2	$\dot{V}(P) = a \cdot P^b$ con b < 0.8		
		Y	no nivel 3 o 4
3	$\frac{\partial \dot{V}}{\partial P} = 0$ para ΔP = 1cmH$_2$0	*O*	$\frac{\partial \dot{V}}{\partial P} \le 0$ para 0.75< ΔP <2cmH$_2$0
4	$\frac{\partial \dot{V}}{\partial P} < 0$ para ΔP = 1cmH$_2$0	*O*	$\frac{\partial \dot{V}}{\partial P} \le 0$ para ΔP >= 2cmH$_2$0

Tabla 1. *Criterios de clasificación de Clark*

2.4. Entrenamiento y testeo de los clasificadores de FLI no invasivos

El contorno distintivo ("*flattened*" [2]) de una inspiración con FLI (fig. 1) contiene información sobre la variación de la resistencia de la vía aérea superior, causando FLI [2-5, 9-11]. El contorno de una inspiración es por tanto un elemento clave para una exitosa clasificación no-invasiva. Los algoritmos SVM [14] y de *boosting* como *adaboost* [15] pertenecen a la familia de métodos de aprendizaje supervisado. Ambos métodos de clasificación requieren una fase de entrenamiento en la que el clasificador aprende a resolver un problema de dos clases. El set de entrenamiento consistirá de una matriz (*n-por-k*) de un número *k* de elementos *n*-dimensionales y de un vector de una longitud *k* conteniendo las etiquetas {+1;-1} para cada elemento.

Antes de crear los sets de entrenamiento y testeo, se definió una ventana de *92* puntos para cada inspiración respiratoria. Esta longitud corresponde a la mayor longitud de las inspiraciones sin artefactos de todos los pacientes disponibles. Todas las inspiraciones con artefactos fueron descartadas. En caso que la longitud de una inspiración fuese inferior a la longitud establecida, se

complementaron los puntos restantes mediante *zero-padding*.

Los valores de flujo respiratorio en ocasiones variaban entre pacientes a causa del offset del sensor o posicionamiento. Para asegurar una clasificación válida entre de inspiraciones de diferentes pacientes, la amplitud de las inspiraciones de cada paciente fue normalizada con el flujo máximo de cada paciente, respectivamente. Adicionalmente, para comprobar la influencia de la amplitud en la clasificación de FLI, se crearon nuevos sets con la normalización de la amplitud de cada inspiración, dividiendo el flujo de cada inspiración por el máximo de flujo de cada inspiración, respectivamente.

Las inspiraciones extraídas de los pacientes en la fase de pre-procesamiento fueron combinadas en un gran set de inspiraciones (set final). De este set final se extrajeron las inspiraciones para la composición de los set de entrenamiento y testeo. Los sets de entrenamiento y testeo fueron creados mediante un algoritmo de validación cruzada (MATLAB v.7.5, The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) para asignar de forma aleatoria el 40% de las inspiraciones de cada categoría al set de entrenamiento y el 60% al set de testeo.

Los sets de entrenamiento creados con los criterios clásicos de FLI consistieron en *2000* inspiraciones y el mismo número de inspiraciones sin FLI, resultando en *4000* inspiraciones en total. El set de testeo correspondiente consistía en *3000* inspiraciones con FLI y 5000 inspiraciones sin FLI, para llegar a un número total de *8000* inspiraciones, el doble del set de entrenamiento.

Los sets de entrenamiento creado con los criterios de Clark's consistían de *1994* inspiraciones cada uno para los niveles 1, 2 y 4 respectivamente, mientras que solo habían *479* inspiraciones disponibles para el nivel 3. De la misma manera, el set de entrenamiento de cada nivel fue completado con el mismo número de inspiraciones no-nivel, respectivamente. El set de testeo consistía de *2916* inspiraciones para los niveles 1, 2 y 4 respectivamente y *717* inspiraciones para el nivel 3.

Se utilizó una implementación ya existente de SVM (SVM-Kernel Methods Toolbox, Rouen, France) para la clasificación. Se probaron diferentes parámetros para encontrar la configuración optima de las SVM, entre ellos kernels polinomiales con grados (4,8,16,24) y con núcleo Gaussiano con valores sigma (0.4...0.95).

La implementación de *adaboost* (GML *adaboost* Matlab Toolbox, Moscow, Russia) empleada aquí, utiliza árboles de clasificación y regresión (CARTs) como clasificadores débiles. Un CART con solo 1 ramificación sería equivalente al "*stump learner*" clásico descrito en [15]. Varios parámetros tuvieron que volver a ser optimizados, como el número de ramificaciones CART (1, 3, 6, 12, 24, 36, 64, 128) y el número máximo de iteraciones del algoritmo *adaboost* (100, 300, 500 ciclos).

IFL	Nº de insp. de test		SVM	adaboost
LFI	3000	SE	0.87	0.92
no-LFI	5000	SP		
		PPV	0.86 0.80	0.89 0.84
		NPV	0.92	0.95

Tabla 2. *Resultados de la clasificación con criterios clásicos – Sensibilidad (Se), Especificidad (Sp), Positive Predictive Value (PPV) y Negative Predicitive Value (NPV)*

Nivel	Nº de insp. de test		SVM	adaboost
1	2916	SE	0.69	0.76
no-1	5084	SP		
		PPV	0.64 0.52	0.66 0.56
		NPV	0.78	0.83
2	2916	SE	0.64	0.77
no-2	5084	SP		
		PPV	0.61 0.49	0.54 0.49
		NPV	0.75	0.81
3	717	SE	0.	0.62
no-3	7283	SP		
		PPV	0.63 0.13	0.63 0.14
		NPV	0.94	0.94
4	2916	SE	0.78	0.74
no-4	5084	SP		
		PPV	0.68 0.58	0.77 0.65
		NPV	0.85	0.84

Tabla 3. *Resultados de la clasificación con criterios de Clark – Sensibilidad (Se), Especificidad (Sp), Positive Predictive Value (PPV) y Negative Predicitive Value (NPV)*

3. Resultados

Cuando se aplicaron los criterios clásicos de clasificación FLI se consiguió la mejor clasificación con una SVM con un *kernel* Gaussiano y un sigma de 0.7 (Tabla 2). Los mejores resultados se consiguieron con un algoritmo *adaboost* con 36 ramificaciones CART y tras 300 ciclos de iteración (Tabla 2). El clasificador *adaboost* parece obtener mejores resultados que el clasificador SVM (fig. 2).

Cuando se aplicaron los criterios de Clark, los clasificadores mostraron peores que en la clasificación clásica (Tabla 3). Los mejores resultados para la clasificación del nivel 1 se consiguieron con una SVM con un *kernel* Gausssiano y un sigma de 0.9, un sigma de 0.8 para el nivel 2, un sigma de 0.7 para el nivel 3 y un sigma de 0.4 para el nivel 4. Para la clasificación de nivel

1, el mejor clasificador *adaboost* trabajaba con 300 iteraciones y 12 ramificaciones CART y 6 ramificaciones para el nivel 2, 24 ramificaciones para el nivel 3 y 12 ramificaciones para el nivel 4..

Curiosamente, todos los clasificadores obtuvieron mejores resultados en los sets de entrenamiento y testeo que contenían las inspiraciones con normalización de amplitud que las normalizadas con el flujo máximo.

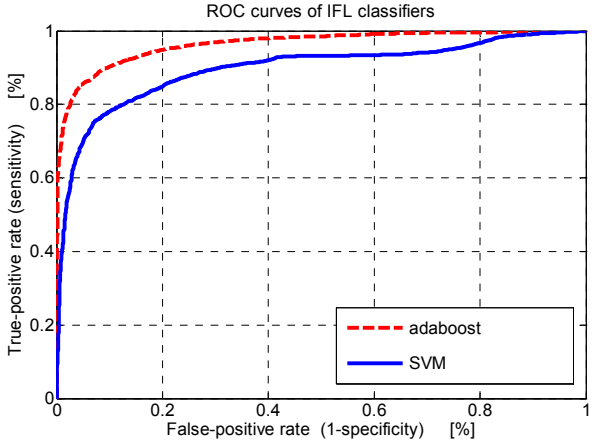


Figura 2. *Curvas Receiver Operator Characteristic (ROC) para el mejor clasificador SVM y el mejor clasificador adaboost de FLI mediante la utilización de criterios de clasificación clásicos.*

4. Discusión

La incidencia de FLI fue anotada previamente a la clasificación mediante las relaciones P/V *gold-standard*, ver [6]. Puesto que los clasificadores automáticos y no-invasivos fueron entrenados con estas referencias *gold-standard*, la objetividad y validez de la clasificación no-invasiva debería estar asegurada.

La información contenida en el contorno del flujo respiratorio parece ser adecuada para la clasificación clásica de FLI, como también ya había sido demostrado por Ayappa et al. [9] para expertos humanos. Como se ha podido observar aquí sin embargo, parece que la amplitud de la inspiración no parece ser de relevancia para la clasificación FLI. Por tanto, parece que la clasificación está basada completamente en la información contenida en el contorno respiratorio. Debería ser remarcado que el sistema no-ínvasivo presentado aquí no depende de las propiedades individuales de cada paciente, permitiendo por tanto una generalización totalmente independiente de cada paciente. Los mejores clasificadores SVM y *adaboost* muestran resultados prometedores en la clasificación clásica de FLI. La sensibilidad de 0.92 alcanzada en la clasificación por nuestro mejor clasificador supera la sensibilidad de 0.88 que fue alcanzada por Ayappa et al. [9] en la clasificación manual por expertos humanos, mientras que la especificidad de 0.89 de nuestro sistema claramente vuelve a superar su especificidad de 0.77. Debe ser añadido que los datos de Ayappa et al. incluyen la detección de otros eventos respiratorios como apneas o hipoapneas, que suelen ser más fáciles de detectar. Cuando se utilizaron los criterios de Clark para cuantificar la severidad de FLI, el contorno del flujo respiratorio no parece haber proveído suficiente información como para alcanzar una precisa diferenciación de los diferentes niveles. Para desarrollos futuras, los datos "crudos" de flujo deberán ser sustituidos por un vector de dimensión inferior con elementos característicos. Esto podría posiblemente permitir la clasificación con clasificadores menos complejos. Para la clasificación múltiple con los criterios de Clark se puede encontrar un método mejor para evitar la clasificación con múltiples clasificadores individuales.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido cofinanciado por la beca 2007FIC00933 de la Generalitat de Catalunya y por el Ministerio de Educación y Ciencia bajo el proyecto TEC2007-68076-C02-01

Referencias

[1] Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome" Chest 104:781–787 1993

[2] Hosselet J., Norman R., Ayappa A.,Rapoport D., Detection of Flow Limitation with a Nasal Cannula/ Pressure Transducer System, Am J Respir Crit Care Med Vol 157. pp 1461–1467, 1998

[3] S. A. Clark, C. R. Wilson, M. Sato, D. Pegelow, J. A. Dempsey, Assessment of Inspiratory Flow Limitation Invasively and Noninvasively during Sleep, Am J Respir Crit Care Med, 158, pages 713-722, 1998

[4] R. Tamisier, J. L. Pepin, B. Wuyam, R. Smith, J. Argod, P. Levy Characterization of pharyngeal resistance during sleep in a spectrum of sleep-disordered breathing", Journal of Applied Physiology 89:120-130, 2000.

[5] Mansour K., Rowley J., Meshenish A., Shkoukani M., Badr M., A mathematical model to detect inspiratory flow limitation during sleep", *J Appl Physiol* 93:1084-1092, 2002

[6] Morgenstern C., Jané R., Schwaibold M., Randerath W., Caracterización de limitaciones de flujo inspiratorio durante el sueño con un modelo exponencial, CASEIB 2008, enviado para publicación

[7] The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, Sleep–Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research, SLEEP, Vol. 22, No. 5, 1999

[8] Chervin R., Aldrich M., Effects of Esophageal Pressure Monitoring on Sleep Architecture, AM J RESPIR CRIT CARE MED;156:881–885. 1997

[9] Ayappa I., Norman RG, Krieger AC, Rosen A., O'Malley R., Rapoport D., Non-Invasive Detection of Respiratory Effort-Related Arousals (RERAs) by a Nasal Cannula/Pressure Transducer System, Sleep, Vol. 23, No. 6, 2000

[10] K. F. Mansour, J. A. Rowley and M. S. Badr, "Noninvasive determination of upper airway resistance and flow limitation", *J Appl Physiol*, November 1, 97 (5): 1840-1848, 2004

[11] T. Aittokallio, O. Nevalainen, U. Pursiheimo, T. Saaresranta, O. Polo, Classification of Nasal Inspiratory Flow Shapes by Attributed Finite Automata, Comps and Biomedical Research 32, 34–55 1999

[12] Aittokallio T., Malminen J., Pahikkala T., Polo O., Nevalainen O., Inspiratory flow shape clustering: An automated method to monitor upper airway performance during sleep, Computer Methods and Programs in Biomedicine 85, 2007, 8-18

[13] Heisele B., Riskov I., Morgenstern C., Components for Object Detection and Identification, in Towards Category-Level Object Recognition, Ponce J., Hebert M., Schmid C., Zisserman A., Springer-Verlag, (LNCS) Vol. 4170, 2006, XI, ISBN: 978-3-540-68794-8

[14] Vapnik, V. The Nature of Statistical Learning Theory. Springer-Verlag, New York, 1995.

[15] Freund Y, Schapire R. Game theory, on-line prediction and boosting. In Proc. 9th ann. Conf. on Comp. Learning Theory, pp. 325–332, 1996

Algoritmo de selección de características flotante para asociación multiloci en estudios con familias

H. Brunel[1], A. Perera[1], A. Buil[2], M. Sabater-Lleal[2], J. C. Souto[2], Jordi Fontcuberta[2], M. Vallverdú[1], J. M. Soria[2], P. Caminal[1].

[1] Dep. ESAII, Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica, Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona, CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)
{helena.brunel, alexandre.perera, montserrat.vallverdu, pere.caminal}@upc.edu

[2] Unidad de Hemostasia i Trombosis, Departamento de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona,
{abuil, msabater , jsouto, jfontcuberta, jsoria}@santpau.es

Resumen

En este trabajo se presenta un algoritmo de selección de características flotante aplicado a asociación genotipo-fenotipo en estudios con familias. A partir de los pares de hermanos de la muestra del proyecto GAIT (Genetic Analyisis of Idiopathic Thrombophilia), se han buscado grupos de polimorfismos del gen F7 relacionados con el fenotipo (niveles de la proteína del factor VII en sangre) aplicando un algoritmo de selección de características flotante con un criterio lineal y no lineal. Los grupos de polimorfismos obtenidos mediante la metodología no lineal incluyen los grupos obtenidos mediante modelos lineales y presentan niveles de significación más elevados. Los resultados coinciden con publicaciones anteriores de carácter biológico. En particular, el polimorfismo -401 aparece de forma recurrente en los grupos obtenidos en este trabajo, y se ha demostrado que es un polimorfismo funcional de la región promotora del gen F7 que afecta la tasa de transcripción del gen.

1. Motivación

El objetivo principal de los estudios de asociación es descubrir los puntos del genoma responsables de la heredabilidad de enfermedades complejas [1]. Las enfermedades complejas son resultado de la interacción de varios genes y factores ambientales. Dentro del abanico de enfermedades complejas, las enfermedades cardiovasculares representan la mayoría, por lo que el contenido genético compartido entre familiares puede aportar información sobre susceptibilidad o riesgo de padecer estas enfermedades [2]. En particular, la isquemia y la trombosis venosa o arterial son enfermedades cardiovasculares complejas producidas por la supresión de la circulación de la sangre por una vena o arteria debido a un coágulo o una obstrucción de dicho vaso sanguíneo. Durante el proceso de coagulación de la sangre, un conjunto de proteínas denominadas factores de coagulación, actúan en cascada para formar hilos de fibrina que fortalecen los agregados de plaquetas. Se ha demostrado que algunos de los factores subyacentes en la dinámica de este proceso tienen un componente genético y muestran una heredabilidad significativa [3]. Por ejemplo, el factor V Leiden es una variante del factor V producida por una mutación en el gen que codifica esta proteína. El factor de coagulación VII (FVII) es una proteína dependiente de la vitamina K que juega un papel importante en el inicio del proceso de coagulación. El proyecto GAIT (Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia) es un estudio de familias de la genética de la trombosis en la población española donde se ha demostrado que el gen *F7* es el mayor responsable de las variaciones fenotípicas observadas en los niveles de FVII [4]. En el campo de la bioinformática y bioingeniería, existe la posibilidad de aplicar algoritmos de selección de características. La selección de características consiste en obtener subgrupos de características relevantes a partir de un conjunto inicial, sin perder información discriminante significativa. La solución óptima a este problema pasa por realizar una búsqueda exhaustiva lo cual es inviable a nivel computacional [5,6]. Por esto, los trabajos de investigación sobre selección de características se han centrado en métodos subóptimos, siendo los algoritmos secuenciales los comúnmente utilizados. En particular, los primeros algoritmos secuenciales de selección de características fueron el SFS (Sequential Forward Selection) y el SBS (Sequential Backward Selection). Para solventar el problema de encontrar grupos redundantes producido por estos algoritmos, se desarrollaron métodos *plus r- take away l,* que combinan *r* SFS y *l* SBS. Estos algoritmos dieron lugar a los denominados algoritmos flotantes (SFFS: Sequential Forward Floating Selection, SBFS: Sequential Backward Floating Selection) que también combinan pasos hacia delante y hacia atrás pero de manera controlada y dinámica, sin dependencia de los parámetros *r* y *l* [7]. Por otro lado, los algoritmos de selección de características dependen del criterio de relevancia utilizado. Se pueden diferenciar los criterios de selección según si evalúan correlaciones lineales o no lineales entre variables. Al contrario que otras medidas estadísticas tradicionales como la correlación de Pearson, la teoría de la información permite detectar correlaciones tanto lineales como no lineales entre variables a través de la medida de información mutua, que además no requiere una representación numérica del espacio genético. A pesar de haber nacido de la ingeniería de telecomunicaciones [8], la teoría de la información ya se está aplicando a investigaciones genéticas y en particular a estudios de asociación genotipo-fenotipo [9].

Los estudios de asociación genotipo-fenotipo se basan en el uso de marcadores genéticos, siendo los SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) los más utilizados [10]. Los SNPs corresponden a posiciones en el genoma donde se han producido mutaciones, generalmente la sustitución de

una base por otra, que se han conservado de generación en generación, alcanzando una frecuencia superior al 1% de la población. Sin embargo, los estudios de asociación tienen el inconveniente de que la asociación entre polimorfismos y fenotipos pueda depender de la estructura de la homogeneidad de la población y de las relaciones entre los individuos [11]. Para afrontar esta dificultad, se introdujeron los estudios con familias, entre los cuales se encuentran los estudios de parejas de hermanos (*sib-pairs*). Los pares de hermanos se pueden seleccionar de manera sencilla a partir de una gran cantidad de datos de familias y presentan más homogeneidad de edad y factores ambientales que otros pares de parientes [12].

En este trabajo se aplica una metodología de selección de SNPs del gen *F7* relacionados con la concentración del factor FVII, para un estudio de familias basado en la relación entre hermanos. Se aplica un algoritmo de búsqueda secuencial flotante de características (SFFS) comparando los resultados obtenidos con un criterio de relevancia basado en información mutua propuesto en [13] y un criterio basado en un modelo de regresión lineal múltiple [14].

2. Materiales y métodos

2.1. Muestra del proyecto GAIT

El gen F7 está localizado en la región 13q34 del genoma humano, y contiene alrededor de 13000 bases de las cuales se han identificado 49 polimorfismos. La muestra del proyecto GAIT está formada de 399 individuos de 21 familias extensas, 12 de las cuales están afectadas de trombofilia. Para cada individuo se dispone del registro simbólico de cada SNP así como el valor cuantitativo del fenotipo, que corresponde a la concentración de la proteína FVII en la sangre. Se seleccionan los 345 pares de hermanos que conforman esta base de datos y se calculan distancias genotípicas para cada polimorfismo mediante una metodología de IBS (Identity By State), así como una distancia fenotípica establecida por la diferencia entre los niveles de FVII en sangre.

2.2. Metodología IBS

Conceptualmente, el análisis de pares de hermanos se basa en determinar si cada par de hermanos comparte 0, 1 o 2 alelos idénticos por descendencia (Identical by descent, IBD) en una posición determinada [10]. Para fenotipos cuantitativos, la magnitud de la diferencia de fenotipos entre hermanos debería presentar correlación con el número de alelos compartidos IBD. El número de alelos compartidos IBD en una determinada posición es difícil de calcular ya que no siempre se dispone del registro alélico de los padres, por lo que se puede inferir a partir del número de alelos compartidos por identidad de estado (Identity by State, IBS). En ambos casos la metodología estima una distribución de probabilidades de que cada par de hermanos comparta 0, 1 o 2 alelos. Para poder comparar con la magnitud de la diferencia de fenotipos, es necesario establecer una diferencia de genotipos. Como se describe a continuación, la medida de información mutua tiene en cuenta las probabilidades relativas a cada símbolo. Por tanto, se toma como distancia de genotipos el número de alelos diferentes para un determinado SNP. La distancia entre dos genotipos homocigotos iguales (p. e. AA y AA) es $d=0$, entre un homocigoto y un heterocigoto (p. e. AA y AC) es $d=1$ y para dos genotipos homocigotos opuestos (p. e. AA y CC) es $d=2$. Para computar la distancia genotípica en casos de ausencia de símbolo, se estima el genotipo de máxima probabilidad, a partir de las frecuencias alélicas de los SNPs. Se utilizan los registros simbólicos (0,1,2) de las diferencias genotípicas entre cada par de hermanos para representar la diferencia fenotípica entre hermanos mediante un algoritmo de selección de características, usando información mutua o regresiones lineales.

2.3. Información mutua

La información mutua permite medir la correlación generalizada entre las distancias genotípicas en los SNPs y las distancias fenotípicas directamente a partir de la frecuencia de aparición de cada símbolo. $I(S;f)$ denota la información mutua entre las diferencias genotípicas en un conjunto de SNPs S y las diferencias en el fenotipo f y se define en (1):

$$I(S;f) = \sum_S \sum_f p(S,f) \log_2 \left(\frac{p(S,f)}{p(S)p(f)} \right) = H(S) + H(f) - H(S;f) \quad (1)$$

donde $p(S)$ y $p(f)$ son las funciones de distribución de probabilidad de S y f respectivamente, y $p(S,f)$ es la función de distribución conjunta de probabilidad para S y f y donde $H(S)$ y $H(f)$ representan las entropías de S y f y $H(S;f)$ es la entropía conjunta de S y f. La información mutua es una medida simétrica y no negativa y es nula si y sólo si las dos variables son estadísticamente independientes y no presentándose efectos de muestra finita. Cuando se añade una característica aleatoria al conjunto S, se produce un incremento de información debido al tamaño finito de la muestra. Por tanto, para poder discriminar características (SNPs) es necesario establecer una prueba de contraste de hipótesis comparando el incremento de información con una distribución nula y determinando un p-valor que decidirá si un conjunto S de SNPs está significativamente relacionado con el fenotipo [13].

2.4. Regresión lineal múltiple

El modelo de regresión lineal múltiple pretende aprender sobre la relación lineal existente entre un subconjunto de variables independientes o SNPs, $S = \{S_i\}_{i=1..n}$, y una variable observada, el fenotipo f:

$$f = ß_0 + ß_1 S_1 + \ldots + ß_n S_n + e \quad (2)$$

donde $ß_i$ son los coeficientes del modelo que representan la contribución independiente de las variables S_i a la predicción de f, y e es el error del modelo. El método utilizado estima los coeficientes $ß_i$ que minimicen e. Una prueba estadística *t de Student* proporciona un p-valor asociado a cada *SNP* S_i que determina la significación de la correlación entre el SNP y el fenotipo. Posteriormente se realiza una prueba de contraste de hipótesis de Fisher (*F-Test*) sobre la hipótesis nula: $ß_i=0$.

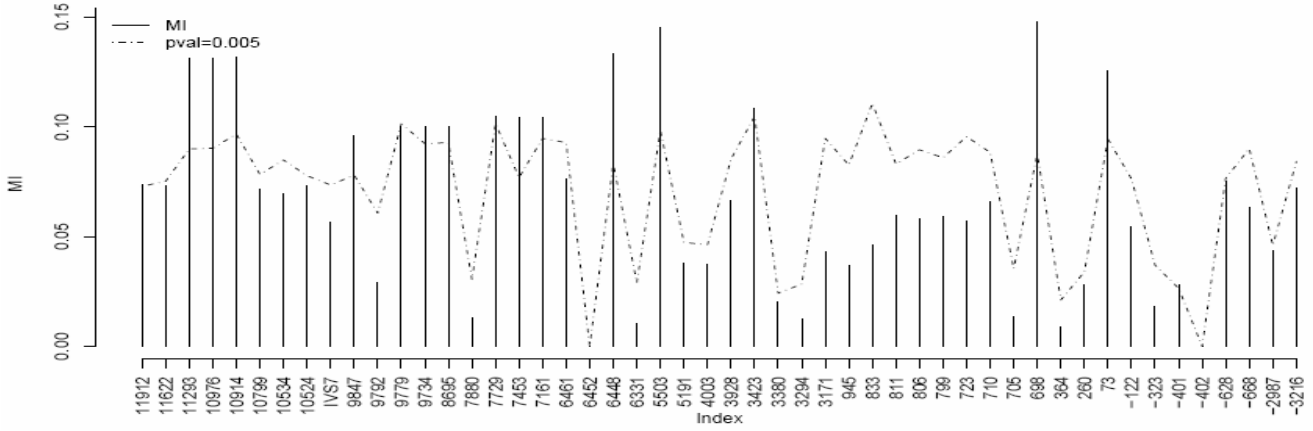


Figura 1: *Información Mutua (MI) de las diferencias genotípicas de los SNPs del gen F7 contra las diferencias fenotípicas. La línea punteada representa el umbral correspondiente a un p-valor de 0.005*

El p-valor resultante determina si las variables S_i, en conjunto, tienen capacidad predictiva estadísticamente significativa sobre la variable *f*.

2.5. Algoritmo de selección de características

El algoritmo de selección de características usado es una versión modificada del SFFS (Sequential Forward Floating Selection). Este algoritmo encuentra grupos de SNPs que en conjunto sean capaces de representar la información del fenotipo. Se aplica este algoritmo con el criterio de relevancia lineal definido en la sección anterior y el criterio no lineal definido en [13]. Este algoritmo no determina una solución óptima al problema de selección de características sino que proporciona varios subconjuntos de características significativamente relacionados con el fenotipo. El criterio utilizado se basa en añadir una característica al conjunto S si la aportación de información supera un umbral arbitrario de significación estadística. Inversamente, se quita una característica del conjunto S según si la significación de la pérdida de información no supera el umbral. Partiendo del conjunto nulo ($S=\{\}$), el algoritmo combina de manera dinámica los pasos hacia delante (*forward*) y hacia atrás (*backward*):

1. Inicialización del conjunto $S=\{\}$,
2. **Paso *forward*:** Para cada SNP disponible S_i se calcula el p-valor asociado a la aportación de información de S_i sobre S.
3. Para cada SNP significativo se inicia una nueva búsqueda a partir del conjunto $S := S + \{S_i\}$. Se repite el paso *forward* (2) mientras se obtengan SNPs que aportan información significativa.
4. **Paso *Backward*:** Para cada SNP en *S*, S_i, se calcula el p-valor asociado a la pérdida de información resultante de quitar S_i de *S*.
5. Para cada SNP no significativo, se inicia una nueva búsqueda a partir del conjunto $S := S \setminus \{S_i\}$. Se repite el paso *backward* (4) mientras haya SNPs que no aporten información significativa.
6. Volver a 2.
7. Si no se obtienen SNPs significativos, en ninguno de los sentidos, se para la búsqueda.

3. Resultados

Los resultados que se presentan a continuación han sido obtenidos bajo las siguientes condiciones experimentales. La distribución nula de información mutua está generada a partir de n=100 réplicas aleatorias de cada SNP. El umbral de p-valor elegido ha sido 0.005 para ambas metodologías lineales y no lineales. Las diferencias de fenotipo han sido discretizadas a 16 categorías, según la metodología propuesta en [15]. El cómputo del p-valor se hace mediante la metodología de estimación de densidad propuesta en [16]. En la figura 1, se muestra la información mutua de las diferencias genotípicas en cada SNP contra las diferencias fenotípicas. Se compara con el valor umbral correspondiente a un p-valor de 0.005. Los grupos obtenidos mediante la técnica de regresiones lineales se muestran en la tabla 1. Los resultados obtenidos según la significación de la información mutua se presentan en la tabla 2.

Grupos	p-valor
73, -401	<0.0005
698, -401	<0.0005

Tabla 1: *Grupos de SNPs obtenidos mediante la técnica de regresiones lineales y p-valores correspondientes.*

Se observa que mediante la técnica de modelos lineales se obtienen 2 grupos de 2 SNPs, mientras que según la significación de la información mutua se obtienen 24 grupos de 2 o más SNPs. Se observa que los grupos obtenidos con la metodología lineal están incluidos en grupos obtenidos según un criterio no lineal. La metodología no lineal presenta niveles de significación muy elevados respecto a los de los modelos lineales. Al aplicarse a diferencias entre hermanos, la variabilidad en los datos queda reducida por lo que la potencia del método mejora en cuanto a los niveles de significación estadística respecto a aplicar el método a individuos independientes [13]. Los grupos obtenidos concuerdan con los resultados biológicos presentados en [3]. En

particular, el grupo formado por los SNPs 73 y -401 están incluidos en un grupo con evidencia molecular de efecto sobre el fenotipo. En particular, el SNP -401 que aparece en varios grupos de la tabla 2, está referenciado en [17] como un SNP funcional, en la región promotora del gen *F7*. Este SNP influye sobre la unión de proteínas nucleares y está asociado con una reducción de la tasa de transcripción del gen.

grupos	p-valor	grupos	p-valor
11293, 4003 ,-401	<0.0005	9734, 4003, -401	<0.0005
10976,4003, -401	<0.0005	10976, -628, -401	<0.0005
6448,73,-401	<0.0005	11622, 10914	<0.0005
10914,-628,-401	<0.0005	10914, 4003, -401	<0.0005
9779,7729	<0.0005	10914, 698	<0.0005
9779, 4003, -401	<0.0005	6448, 698	<0.0005
8695, 4003, -401	<0.0005	7729, -628, -401	<0.0005
6448, 698, -401	<0.0005	11293, -628, -401	<0.0005
6448, -628, -401	<0.0005	8695, 73, -628	<0.0005
6461,5503	<0.0005	7161, -628, -401	<0.0005
5503, 628, -401	<0.0005	698, -2987, -628	<0.0005
6461, 698	<0.0005	3423, -628	<0.0005

***Tabla2**: grupos de SNPs obtenidos según la significación de la información mutua y p-valores correspondientes*

4. Conclusión

En este trabajo se ha propuesto un algoritmo de selección de características flotante para la obtención de grupos de SNPs relacionados con el fenotipo, sobre una muestra de diferencias genotípicas y fenotípicas entre pares de hermanos. Se han utilizado dos criterios de relevancia para este algoritmo, uno basado en modelos lineales y otro basado en la significación estadística de la información mutua. Los resultados muestran un mayor número de grupos obtenidos mediante una medida de correlación no lineal como la información mutua. Los grupos obtenidos muestran un nivel de significación más elevado que los grupos obtenidos con correlación lineal. El grupo formado por los SNPs 73 y -401 coincide en un grupo con evidencia molecular de efecto sobre el fenotipo [3]. En estudios anteriores [17] se ha demostrado que desde un punto de vista biológico el SNP -401 es un polimorfismo funcional que pertenece a la región promotora del gen F7.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la CICYT TEC2007-63637/TCM y por el Instituto de Ingeniería Biomédica de Cataluña (IBEC), así como por el programa Ramón y Cajal del ministerio de Educación y Ciencia y las redes temáticas de investigación Cooperativa (RETIC) Cardiovascular (RECAVA) Exp - 06/0014/0016RD del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). El CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina es una iniciativa del ISCIII.

Referencias

[1] Sarkis M, Goebel B, Dawy Z Hagenauer J, Hanus P, Mueller JC. Gene mapping of complex diseases. *IEEE Signal Processing Magazines,* vol 24, no 1, 2007, pp 83-90 (ISSN: 1053-5888).

[2] Harrap SB, Stebbing M, Hopper JL, Hoang HN, Giles GG. Familial patterns of covariation for cardiovascular risk factors in adults. *American Journal of Epidemiology,* vol 152, no 8, 2000, pp 704-12.

[3] Soria JM, Almasy L, Souto JC, Sabater-Lleal M, Fontcuberta J, Blangero J. The F7 gene and clotting factor VII levels: Dissection of a human quantitative trait loci. *Human Biology,* vol 77, no 5, 2005, pp 561-75. (ISSN: 0018-7143)

[4] Souto JC, Almasy L, Borrell M, Garí M, Martínez E, Mateo J, Stone MH, Blangero J, Fontcuberta J. Genetic determinants of homeostasis phenotypes in Spanish families. *Circulation,* vol 101, no 13, 2000, pp 1546-51 (ISSN: 1524-4539).

[5] Saeys Y, Inza I, Larrañaga P. A review of feature selection techniques in bioinformatics. *Bioinformatics,* vol 23, no 19, 2007, pp 2507-17.

[6] Jain AK, Zongker D. Feature selection: evaluation, application, and small sample performance. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence,* vol 19, no 2, 1997, pp 153-8. (ISSN: 0162-8828).

[7] Somol P, Pudil P, Novovicova J, Paclik P. Adaptive floating search methods in feature selection *Pattern Recognition Letters,* vol 10, 1999, 1157-63.

[8] Shannon C. A mathematical theory of communication. *The Bell Systems Technical Journal*, vol 27, 1948, pp 379-423.

[9] Dawy Z, Goebel B, Hagenauer J, Andreoli C, Meitinger T, Mueller J. Gene mapping and marker clustering using Shannon's mutual information. *IEEE transactions on computacional biology and bioinformatics,* vol 3, no 1, 2006, pp 47-56. (ISSN: 1545-5963)

[10] Halldórsson BV, Istrail S, De La Vega FM. Optimal selection of SNP markers for disease association studies. *Human Heredity,* vol 58, 2004, pp 190-202 (ISBN: 978-3-8055-7924-7).

[11] George M, Hongyan X, Varghese G. Comparison of Family Based Association Tests using the North American Rheumatoid Arthritis Consortium Data. *Genetic Analysis Workshop 15*, 2006.

[12] Kruglyak L, Lander ES. Complete multipoint sib-pair analysis of qualitative and quantitative traits. *Am. J. Hum. Genet*, vol 47, 1995, pp 439-54.

[13] Brunel H, Perera A, Buil A, Sabater-Lleal M, Souto JC, Fontcuberta J, Vallverdú M, Soria JM, Caminal P. Obtención de grupos de SNPs mediante un algoritmo de selección de características bajo criterio de información mutua. *Congreso Anual de la Sociedad Española de - Ingeniería Biomédica*, 2007.

[14] He J, Zelikovski A. MLR-tagging: informative SNP selection for unphased genotypes based on multiple linear regression. *Bioinformatics,* vol 22, no 20, 2006, pp 2558-61.

[15] Wand MP. Data-based choice of histogram binwidth. *University of New South Wales, Australian Graduate School of management working paper series,* no 95-011, 1995.

[16] Wand MP, Jones MC. *Kernel Smoothing.* Chapman et al, London, 1995.

[17] Ferdinand M, Van't Hooft, Silveira A, Tornvall P, Ilidou A, Ehrenborg E, Eriksson P, Hamsten A. Two common functional polymorphisms in the promoter region of the coagulation factor VII gene determining plasma factor VII activity and mass concentration. *Blood*, vol 93, no10, 1999, pp3432-41.

Análisis de la predictibilidad de registros MEG pertenecientes a enfermos de Alzheimer

C. Gómez Peña[1], R. Hornero Sánchez[1], A. Mediavilla Trabada[1],
A. Fernández Lucas[2], J. Escudero Rodríguez[1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, cargom@tel.uva.es

[2] Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Resumen

El principal objetivo de este estudio es analizar la actividad magnética cerebral en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) utilizando una medida no lineal de predicción (non-linear forecasting, NF). Los magnetoencefalogramas (MEGs) se registraron con un equipo de 148 canales en 15 pacientes con EA y en 15 sujetos de control de edad avanzada. Nuestros resultados muestran que los MEGs pertenecientes a los pacientes son más predecibles que los de los controles. Además, cinco regiones cerebrales fueron analizadas utilizando curvas ROC, que permiten evaluar la capacidad de la NF para diferenciar entres pacientes con EA y controles. En la zona temporal derecha se alcanzó la mayor precisión: 83.3% (sensibilidad 80.0%; especificidad 86.7%). Aunque este es un estudio preliminar, nuestros resultados sugieren que la NF podría servir de ayuda en el diagnóstico de la EA.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa primaria, de tipo cortical y desarrollo gradual, que implica un deterioro cognitivo continuo. La EA está considerada como la principal causa de demencia en los países occidentales, afectando aproximadamente al 11% de los adultos mayores de 65 años [1]. Es una enfermedad de compleja patogenia, caracterizada por la pérdida de neuronas y sinapsis, y la presencia de placas seniles y de degeneración neurofibrilar. Clínicamente se expresa por un proceso neurodegenerativo asociado a un deterioro progresivo de las funciones cognitivas, pérdida de memoria, confusión, desórdenes de la personalidad y desorientación [2]. El diagnóstico clínico se realiza por exclusión de otras etiologías de demencia. Para ello, se emplean distintas técnicas: el historial del paciente, exámenes neurológicos, técnicas de neuroimagen, etc. No obstante, estas pruebas sólo permiten diagnosticar la EA con una precisión inferior al 80% [3], siendo la necropsia la única prueba que proporciona un diagnóstico definitivo. Por ello, parece necesaria la utilización de nuevas técnicas que aumenten la precisión *premortem*.

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica no invasiva, de elevada resolución temporal, que mide los campos magnéticos generados por la actividad cerebral. La utilización de la MEG para el estudio de la actividad cerebral espontánea proporciona algunas ventajas significativas sobre la electroencefalografía (EEG). La MEG proporciona registros que no dependen de ningún punto de referencia. Además, las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo se ven menos afectadas por los campos magnéticos que por los eléctricos [4]. Sin embargo, los campos magnéticos generados por el cerebro son muy débiles, por lo que es necesario el uso de dispositivos basados en materiales superconductores y de habitaciones aisladas magnéticamente.

Durante los últimos años, el análisis de registros cerebrales, EEG y MEG, ha demostrado ser una herramienta útil para ayudar en el diagnóstico de la EA [2, 5]. Debido a la capacidad del cerebro humano para llevar a cabo complejas pruebas cognitivas y a la presencia de no linealidad en el cerebro, la utilización de métodos de análisis no lineal parece ser una buena alternativa para complementar el diagnóstico de la EA. Recientemente, varios de estos métodos han sido empleados para caracterizar la actividad MEG en pacientes con EA, como la complejidad de Lempel-Ziv, la dimensión de correlación, la entropía espectral, la entropía aproximada y la auto-información mutua [6-9]. Estos estudios muestran que la actividad cerebral es menos compleja y más regular en los enfermos de Alzheimer que en los sujetos de control. Sin embargo, ninguno de los métodos anteriormente mencionados proporciona una medida de la predictibilidad de los registros MEG.

En este trabajo preliminar se analizarán los MEGs pertenecientes a 15 enfermos de Alzheimer y a 15 sujetos de control utilizando la predicción no lineal (*non-linear forecasting*, *NF*). El objetivo de este estudio es determinar si la disminución de complejidad e irregularidad en los MEGs de pacientes con EA se ve acompañada por una mayor predictibilidad de las señales.

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos

Se ha analizado la actividad base magnetoencefalográfica de 15 enfermos de Alzheimer (5 hombres y 10 mujeres; edad = 72.33 ± 9.04 años; media ± desviación estándar) y 15 sujetos de control de edad avanzada (7 hombres y 8 mujeres; edad = 72.53 ± 5.40 años). Para evaluar el estado mental de los sujetos se utilizó el *Mini-mental State Examination* (MMSE) de Folstein. Los valores medios obtenidos en esta prueba fueron de 17.67 ± 3.94 puntos

para los pacientes y de 29.00 ± 0.33 para los sujetos de control. Los pacientes procedían de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer y fueron diagnosticados siguiendo el criterio del *Nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Ninguno de los participantes en el estudio tomaba medicamentos que pudieran influir en el registro del MEG. Todos los sujetos de control y los cuidadores de los enfermos dieron su consentimiento para participar en el presente estudio.

2.2. Registro de los MEGs

El registro de los MEGs se realizó con un equipo de 148 canales (MAGNES 2500 WH, 4D Neuroimaging) situado en una habitación aislada magnéticamente en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Los sujetos se encontraban tumbados en una camilla, despiertos y con los ojos cerrados. Para cada uno de los sujetos, se registró una señal de 5 minutos, con una frecuencia de muestreo de 678.17 Hz. Estas señales fueron submuestreadas por un factor de 4 (169.549 Hz) para reducir su tamaño. Finalmente, los registros fueron filtrados digitalmente entre 0.5 y 40 Hz segmentados en épocas de 5 segundos (848 muestras) para su posterior análisis.

2.3. Estacionariedad

Una de las principales desventajas de la utilización de la *NF* es que requiere que las señales a analizar sean estacionarias. Como bien es sabido, la actividad cerebral es solamente cuasi-estacionaria y durante largos periodos de tiempo su dinámica puede cambiar drásticamente. Por ello, la duración de los registros MEG a analizar no debe ser demasiado elevada y su estacionariedad debe ser probada. Para evaluar la estacionariedad de las épocas de 5 segundos de longitud, se utilizó el test de rachas propuesto por Bendat y Piersol [10]. Para aplicar correctamente este test de estacionariedad es necesario fijar un tamaño de ventana adecuado a las señales a analizar. En este estudio se utilizó un tamaño de ventana de 50 muestras, valor que se obtuvo aplicando el método propuesto en [11].

2.4. Predicción no lineal (*non-linear forecasting, NF)*

La predicción no lineal (*non-linear forecasting*, *NF*) es un método propuesto en 1990 para medir la predictibilidad de una serie temporal [12]. Es un método no paramétrico, que no requiere información sobre la forma en que fueron generadas las series temporales [12]. Aplicada a señales cerebrales, como el EEG y el MEG, la *NF* parece cuantificar la pérdida de memoria de estados cerebrales pasados [13]. Este método no lineal ya ha sido utilizado para diferenciar el EEG de pacientes con desórdenes depresivos graves y de sujetos de control, mostrando una mayor predictibilidad los EEGs pertenecientes a sujetos con depresión [14]. Los resultados de otro estudio sugieren que las emociones negativas están asociadas con una mayor predictibilidad del EEG que las emociones neutras o positivas [13]. Por último, mencionar que la *NF* también ha sido utilizada para el estudio de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob [15]. El algoritmo utilizado para calcular la *NF* de una serie temporal es el siguiente [12]:

1. La serie temporal X, de longitud n, se divide en dos segmentos de la misma longitud. El primer conjunto de datos (y_1, y_2,…, $y_{n/2}$) se utiliza para construir un modelo de la dinámica del sistema (conjunto de base). El segundo (x_1, x_2,…, $x_{n/2}$) es el conjunto de predicción, que se comparará con las series predichas [16].
2. Dada una dimensión de incrustación m y un retardo temporal τ, se reconstruye el atractor de cada una de las señales utilizando el teorema de Takens [17]:
$$X_t = \{x_t, x_{t+\tau}, x_{t+2\tau}, \ldots, x_{t+(m-1)\tau}\}$$
$$Y_t = \{y_t, y_{t+\tau}, y_{t+2\tau}, \ldots, y_{t+(m-1)\tau}\}$$
3. Para cada elemento m-dimensional del conjunto de predicción, se calculan los m+1 vecinos más cercanos dentro de los elementos m-dimensionales del conjunto de base. De esta forma se crea una nube de puntos que encierran en su interior al punto m-dimensional que se desea predecir.
4. Se calculan los coeficientes de predicción W_k (k = 1, 2,…, m+1) asociados a los vecinos más cercanos de cada punto que se desea predecir:
$$W_k = \frac{\|X_t, Y_k\|^{-2}}{\sum_{j=1}^{m+1} \|X_t, Y_j\|^{-2}}$$
donde $\| \cdot \|$ es la distancia euclídea.
5. La predicción se obtiene mediante una proyección del dominio de la nube de vecinos más cercanos en el futuro, es decir, teniendo en cuenta su posición tras T pasos temporales. El valor predicho es la suma de todos ellos pesados por su coeficiente:
$$X^*_{t+T} = \sum_{k=1}^{m+1} W_k Y_{k+T}$$
siendo Y_{k+T} el valor del vecino k cuando han transcurrido T pasos temporales.
6. Por último, se calcula el coeficiente de correlación lineal de Pearson ρ entre los valores observados y los predichos [13]. Este coeficiente proporciona una medida de la bondad de la predicción: un mayor valor de ρ indica que la serie temporal es más predecible. Por tanto, un valor de ρ alto indica que la señal es muy predecible, mientras que un valor bajo se corresponde con una señal aleatoria.

La *NF* es más eficaz para el análisis no lineal de señales biomédicas que los métodos clásicos derivados de la teoría del caos, como la dimensión de correlación o el primer exponente de Lyapunov. En primer lugar, no requiere un número elevado de datos para obtener resultados fiables. Además, es un método adecuado para el análisis de señales ruidosas, debido al efecto de reducción del ruido obtenido mediante el proceso de suma y promediado de los vecinos más cercanos llevado a cabo en el proceso de predicción [18].

3. Resultados

Antes de analizar la predictibilidad de las señales MEG, se utilizó el test de rachas de Bendat y Piersol para evaluar la estacionariedad de las tramas. Los resultados mostraron que el 59.5% de las épocas de 5 segundos analizadas eran estacionarias. Éstas fueron seleccionadas para su posterior análisis con la *NF*, mientras que las tramas no estacionarias se descartaron.

Una vez probada la estacionariedad de las señales, se aplicó el algoritmo de *NF* a las épocas estacionarias. El coeficiente de correlación entre los valores observados y los predichos se calculó desde 1 hasta 10 muestras, es decir, desde 5.9 ms hasta 59 ms. A continuación, se dibujaron las curvas de predicción (coeficiente de correlación en función del tiempo de predicción) y, por último, se estimaron las pendientes de las rectas que mejor se ajustaban a estas curvas en el sentido de mínimos cuadrados. Para reconstruir el atractor, se utilizó una dimensión de incrustación $m = 9$ y un retardo temporal $\tau = 1$. Se seleccionaron estos valores de m y τ porque maximizaban las pendientes de las curvas de predicción, es decir, son los valores que permiten hacer una predicción con mayor exactitud. La figura 1 muestras dos curvas de predicción, una obtenida para una época de un enfermo de Alzheimer y otra para una de un sujeto de control. Las pendientes medias obtenidas fueron de -0.040 ± 0.005 (media ± desviación estándar) para el grupo de pacientes con EA y de -0.046 ± 0.004 para el de control. Estos resultados sugieren que los registros MEG de los pacientes con EA son más predecibles que las señales pertenecientes a los sujetos de control.

Finalmente, se utilizaron curvas características operativas del receptor (*Receiver Operating Characteristic*, ROC) para evaluar la capacidad de la *NF* para discriminar entre

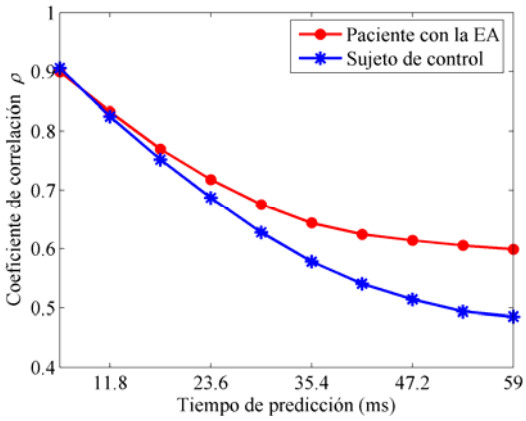


Figura 1. *Curvas de predicción obtenidas para dos épocas pertenecientes a un paciente con EA y a un sujeto de control.*

pacientes con EA y sujetos de control. Para este análisis se utilizaron valores medios, obtenidos promediando los resultados en 5 regiones cerebrales: anterior, central, posterior, temporal derecha y temporal izquierda, tal como muestra la figura 2(a). Las figuras 2(b)-(f) muestran las curvas ROC en estas 5 regiones. En la región temporal derecha se alcanzó el valor más elevado de precisión de todas las zonas: 83.3% (sensibilidad 80.0%; especificidad 86.7%). La Tabla 1 muestra los valores de de sensibilidad (porcentaje de pacientes correctamente clasificados), especificidad (porcentaje de controles clasificados correctamente) y precisión en cada una de estas zonas.

4. Discusión y conclusiones

En este estudio se han analizado los registros MEG de 15 pacientes con EA y de 15 sujetos de control utilizando una medida no lineal de predicción. Nuestros resultados muestran que la actividad cerebral reflejada en el MEG es más predecible en los pacientes con EA que en los

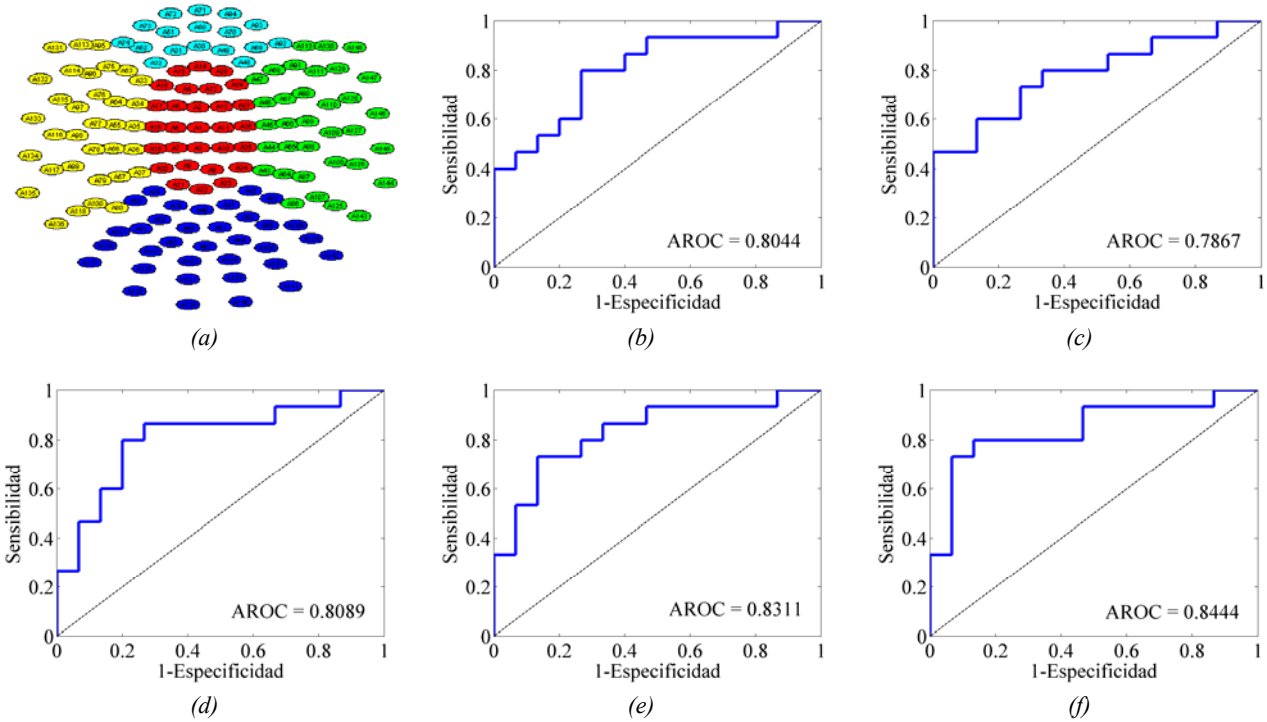


Figura 2. *(a) Regiones cerebrales analizadas: anterior (celeste), central (rojo), posterior (azul), temporal izquierda (amarillo) y temporal derecha (verde). Curvas ROC aplicadas sobre los valores medios de NF en cada una de las 5 regiones MEG: (b) Anterior, (c) Central, (d) Posterior, (e) Temporal izquierda y (f) Temporal derecha.*

Región	Sensibilidad	Especificidad	Precisión
Anterior	80.0%	73.3%	76.7%
Central	73.3%	73.3%	73.3%
Posterior	80.0%	80.0%	80.0%
T. Dcha.	80.0%	86.7%	83.3%
T. Izq.	73.3%	86.7%	80.0%

Tabla 1. *Valores de sensibilidad, especificidad y precisión alcanzados en cada una de las 5 regiones MEG analizadas.*

controles. En los últimos años, otros métodos de análisis no lineal han sido utilizados para caracterizar la actividad MEG en pacientes con EA. La complejidad de Lempel-Ziv permitió demostrar que la actividad cerebral es menos compleja en los pacientes que en los sujetos de control [7]. Esta disminución en la complejidad del MEG parece estar acompañada por un aumento de su regularidad, hecho que ha sido detectado utilizando la entropía aproximada y la auto-información mutua [6, 8]. Sin embargo, resultados obtenidos con la dimensión de correlación sugieren que este comportamiento puede no ser uniforme en todas las bandas de frecuencia [9]. Estas alteraciones parecen estar debidas a una pérdida de capacidad cognitiva asociada a la EA. Esta pérdida podría deberse a muerte neuronal, deficiencias generales en los neurotransmisores o a la pérdida de conexiones en redes neuronales debido a la muerte de células nerviosas [2].

En este trabajo también se han aplicado curvas ROC a distintas regiones cerebrales. La mayor precisión se obtuvo en la región temporal derecha (83.3%). Este valor de precisión es similar al obtenido en trabajos previos: 83.3% con la complejidad de Lempel-Ziv [7] y 82.9% con la auto-información mutua [6]. No obstante, hay que tener en cuenta que este es un trabajo preliminar y, por tanto, el número de sujetos analizados es inferior.

Existen varias limitaciones en el presente estudio. La población es analizada es pequeña y, por tanto, será necesario extender el estudio para confirmar estos resultados preliminares. Además, el promediado por zonas realizado implica una pérdida de la resolución espacial de la MEG.

Podemos concluir que el análisis de la actividad espontánea cerebral con la *NF* muestra una mayor predictibilidad en los MEGs pertenecientes a los enfermos de Alzheimer que en los controles. Este estudio constituye un paso inicial para demostrar la posible aplicación del análisis no lineal del MEG en la práctica clínica, como ayuda al diagnóstico de la EA.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos de investigación VA102A06 y VA108A06 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León.

Referencias

[1] Hof PR, Morrison JH. The cellular basis of cortical disconnection in Alzheimer disease and related dementing conditions. In: Alzheimer disease. Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS, Eds. New York: Lippincott Willimas and Wilkins, 1999, pp 207–32.

[2] Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, vol 115, 2004, pp 1490–505.

[3] Chui H, Lee AE. Clinical criteria for dementia subtypes. In: Evidence-based dementia practice, Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T, Eds. Oxford: Black-well Science, 2002, pp 106–19.

[4] Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV. Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to non-invasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, vol 65, 1993, pp 413–97.

[5] Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. Clinical Neurophysiology, vol. 116, pp. 2266–301, 2005.

[6] Gómez C, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, Escudero J. Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients with auto-mutual information. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol 87, 2007, pp 239–47.

[7] Gómez C, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, López M. Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients. *Medical Engineering and Physics*, vol 28, 2006, pp 851–9.

[8] Hornero R, Escudero J, Fernández A, Poza J, Gómez C. Spectral and non-linear analyses of MEG background activity in patients with Alzheimer's disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 55, 2008, pp 1658–65.

[9] van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg YAL, Berendse HW, van Dijk BW, Know DL, Scheltens Ph, Stam CJ. A neural complexity measure applied to MEG data in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, vol 114, 2003, pp 1034–40.

[10] Bendat J, Piersol A. *Random data: analysis and measurement procedures*. New York: Willey, 2000.

[11] Chau T, Chau D, Casas M, Berall G, Kenny DJ. Investigating the stationarity of paediatric aspiration signals. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol 13, 2005, pp 99–105.

[12] Sugihara G, May RM. Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature*, vol 344, 1990, pp 734–41.

[13] Aftanas LI, Lotova NV, Koshkarov VI, Popov SA, Makhnev VP. Nonlinear forecasting measurements of the human EEG during evoked emotions. *Brain Topography*, vol 10, 1997, pp 155–62.

[14] Nandrino JL, Pezard L, Martinerie J, Massioui FL, Renault B, Jouvent R, Allilaire JF, Widlocher D. Decrease of complexity in EEG as symptom of depression. *Neuroreport*, vol 5, 1994, pp 528–30.

[15] Stam CJ, van Woerkom TCAM, Keunen RWM. Non-linear analysis of the electroencephalogram in Creutzfeldt-Jakob disease. *Biological Cybernetics*, vol 77, 1997, pp 247–56.

[16] Pezard L, Martinerie J, Breton F, Renault B. Nonlinear forecasting and correlation dimension of brain dynamics: A multichannel study. *Proceedings of the 14th Annual International Conference IEEE-Engineering in Medicine and Biology Society*, Paris, 1992, pp. 979–81.

[17] Takens F. Detecting strange attractors in turbulence. *Lecture Notes in Mathematics*, vol 898, 1981, pp 366–81.

[18] Yunfan G, Jianxue X, Wei R, Sanjue H, Fuzhou W. Determining the degree of chaos from analysis of ISI time series in the nervous system: a comparison between correlation dimension and nonlinear forecasting methods. *Biological Cybernetics*, vol 78, 1998, pp 159–65.

Estimación Multiderivacional de Alternancias de Onda T con Análisis de Componentes Principales

V. Monasterio Bazán, P. Laguna Lasaosa, J.P. Martínez Cortés

CIBER-BBN, Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón
Universidad de Zaragoza, *violeta.monasterio@unizar.es*

Resumen

Los diferentes métodos existentes para detectar y estimar automáticamente alternancias de onda T (TWA) en el ECG operan según un esquema monoderivacional. En este trabajo se evalúa la estimación obtenida con un esquema multiderivacional que combina el análisis de componentes principales (PCA) con el método del cociente de verosimilitudes para ruido Laplaciano (LLR). Para evaluar los resultados del esquema propuesto se realiza un estudio de simulación. Los resultados muestran que el esquema multiderivacional permite la estimación de TWA con un SNR 25 dB menor que un esquema monoderivacional para un mismo nivel de precisión.

1. Introducción

Las alternancias de onda T (TWA) se definen como una fluctuación consistente en la morfología de la repolarización repetida cada dos latidos. Las TWA se consideran un posible marcador del riesgo de muerte súbita cardiaca [1, 2]. Existen diferentes métodos para detectar y estimar TWA en el ECG [3]. En todos ellos, las TWA se detectan en cada derivación de manera independiente. El principal problema que presentan es una baja sensibilidad a las alternancias de muy baja amplitud [2, 3].

En un trabajo previo [4], nuestro grupo presentó un esquema de análisis multiderivacional que combina el análisis de componentes principales (PCA) con un método de análisis de TWA basado en el test del cociente de verosimilitudes generalizado (GLRT) para ruido Laplaciano (método LLR propuesto en [5, 6]). En dicho trabajo se evaluó la capacidad de detección del esquema propuesto, y se comparó con la de un esquema monoderivacional. En este estudio se completa la caracterización del esquema multiderivacional, evaluándose la exactitud de la estimación, y comparándola con un esquema monoderivacional mediante un estudio de simulación.

2. Análisis de TWA

2.1. Esquema multiderivacional

El esquema multiderivacional se muestra en la figura 1. Consta de cinco etapas: preprocesado, transformación de la señal con PCA, detección de TWA, reconstrucción de la señal y estimación de TWA.

2.1.1. Preprocesado

La señal de entrada se diezma para conseguir una frecuencia de muestreo de 125 Hz, se filtra paso bajo con una frecuencia de corte de 20 Hz, y se elimina la línea de base usando interpolación con splines cúbicos. Sea K el número de latidos de la señal de entrada, N el número de muestras de cada complejo ST-T, y L el número de derivaciones. Para el latido k-ésimo se extrae el complejo ST-T, $x_{k,l}(n)$, en las derivaciones $l = 1 \ldots L$, y después se apilan los complejos de todas las derivaciones para formar la matriz $\mathbf{X}_k$

$$\mathbf{X}_k = \begin{bmatrix} \mathbf{x}_{k,1}^T \\ \ldots \\ \mathbf{x}_{k,L}^T \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_{k,1}(0) & \ldots & x_{k,1}(N-1) \\ \ldots & \ldots & \ldots \\ x_{k,L}(0) & \ldots & x_{k,L}(N-1) \end{bmatrix} \quad (1)$$

La columna n-ésima de $\mathbf{X}_k$ está formada por las amplitudes de las L derivaciones en el instante n. Las matrices $\mathbf{X}_k$ se concatenan para formar la matriz de datos $\mathbb{X}$

$$\mathbb{X} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}_0 & \mathbf{X}_1 & \ldots & \mathbf{X}_{K-1} \end{bmatrix}. \quad (2)$$

La fila l-ésima de $\mathbb{X}$ contiene la concatenación de los complejos ST-T correspondientes a la derivación l-ésima.

2.1.2. Transformación de la señal con PCA

Tras la etapa de preprocesado, los datos originales se filtran para eliminar el complejo ST-T de fondo

$$\mathbf{x}'_{k,l} = 0{,}5\,(\mathbf{x}_{k,l} - \mathbf{x}_{k-1,l}),\ k = 1 \ldots K-1$$

y los segmentos obtenidos $\mathbf{x}'_{k,l}$ se apilan y se concatenan como en (1) y (2) para obtener una nueva matriz $\mathbb{X}'$.

A continuación se estima la matriz de correlación espacial de $\mathbb{X}'$ como

$$\hat{\mathbf{R}}_{\mathbb{X}'} = \frac{1}{(K-1)N}\mathbb{X}'\mathbb{X}'^T \quad (3)$$

y se resuelve la ecuación de los vectores propios de $\hat{\mathbf{R}}_{\mathbb{X}'}$ para obtener la matriz de vectores propios $\mathbf{\Psi}$. Las componentes principales de $\mathbb{X}$ se calculan aplicando la transformación

$$\mathbb{Y} = \mathbf{\Psi}^T\mathbb{X}$$

obteniéndose la matriz de datos transformados $\mathbb{Y}$. La fila l-ésima de $\mathbb{Y}$ contiene los datos transformados correspondientes a la l-ésima componente principal, y nos referiremos a ella como la derivación transformada l-ésima.

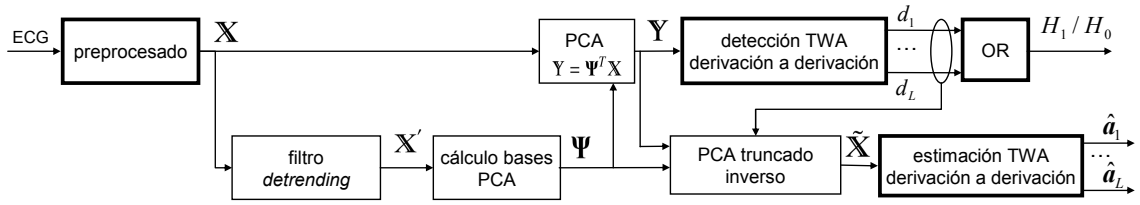


Figura 1. *Diagrama de bloques del esquema multiderivacional. Los bloques en negrita son los que se usan en el esquema monoderivacional, en el que* $\mathbf{Y} = \mathbb{X} = \tilde{\mathbb{X}}$.

2.1.3. Detección de TWA

Para detectar TWA, se aplica el GLRT en cada derivación transformada [5, 6]. El resultado de la detección se denota por d_l: si se detectan TWA en la derivación transformada l-ésima, $d_l = 1$, y en caso contrario $d_l = 0$. El resultado final de la detección será positivo si se detectan TWA al menos en una derivación (bloque 'OR' en la figura 1).

2.1.4. Reconstrucción de la señal con PCA inversa

La estimación de TWA debe realizarse en las derivaciones originales para que tenga utilidad clínica. Por lo tanto, después de la detección es necesario reconstruir la señal en el dominio original a partir de los datos transformados. Para ello, las derivaciones transformadas en las que $d_l = 0$ (filas de $\mathbf{Y}$) y sus correspondientes vectores propios (columnas de $\mathbf{\Psi}$) se eliminan, obteniéndose las matrices truncadas $\mathbf{Y}_{\text{TR}}$ y $\mathbf{\Psi}_{\text{TR}}$, y se obtiene la señal reconstruida como

$$\tilde{\mathbb{X}} = \mathbf{\Psi}_{\text{TR}} \mathbf{Y}_{\text{TR}}$$

2.1.5. Estimación de TWA

Para estimar la forma de onda de las TWA, se aplica la estimación de máxima verosimilitud (MLE) para ruido Laplaciano [5, 6] sobre cada derivación reconstruida. La estimación de TWA sólo es posible cuando se dispone de la señal reconstruida, es decir, cuando la detección ha sido positiva.

2.2. Esquema monoderivacional

El esquema monoderivacional procesa cada derivación de manera completamente independiente. Consta de las mismas etapas de preprocesado, estimación y detección que el esquema multiderivacional (en negrita en la figura 1), pero sin las etapas intermedias de transformación y reconstrucción de la señal ($\mathbf{Y} = \mathbb{X} = \tilde{\mathbb{X}}$). En este caso es posible calcular una estimación de las TWA independientemente del resultado de la detección (en los casos de ausencia de TWA la estimación contendrá únicamente ruido).

3. Estudio de simulación

Para evaluar y comparar los dos esquemas de análisis, se simularon señales ECG multiderivacionales añadiendo ruido y TWA a un ECG de fondo (figura 2). Para el ECG de fondo, se seleccionó un latido estándar de un registro de 12 derivaciones y se repitió K veces. La forma de onda de las TWA se estimó y se extrajo de otro registro perteneciente a la base de datos *STAFF-III* utilizando el método LLR [6]. En ambos casos se seleccionaron únicamente las derivaciones independientes V1-V6, I y II ($L = 8$). A la suma del ECG y las TWA se añadió ruido Gaussiano. Para cada realización, se simularon L segmentos de ruido de $K \times N$ muestras, y se normalizaron de manera que su valor RMS fuera 1 μV. Sea $\mathbf{W}$ la matriz de ruido formada por los segmentos de ruido $\mathbf{w}_l$,

$$\mathbf{W} = \begin{bmatrix} \mathbf{w}_1^T \\ \dots \\ \mathbf{w}_L^T \end{bmatrix} \tag{4}$$

Los segmentos $\mathbf{w}_l$ están incorrelados espacialmente ($\mathbf{R}_W = \mathbb{I}$). Sin embargo, en los ECG reales el ruido de las diferentes derivaciones está correlado. Para simular una correlación realista, se seleccionaron 2000 segmentos de ruido de 10 registros reales pertenecientes a la base de datos *PTB Diagnostic ECG database* [7] para cada derivación. En cada segmento se seleccionaron 50 ms previos al inicio de una onda P, y se eliminó el nivel de continua. Los segmentos resultantes se concatenaron y apilaron como en (4) para formar una matriz multiderivacional de ruido $\mathbf{N}$. La correlación entre derivaciones de $\mathbf{N}$ se estimó como en (3), y aplicando la descomposición de Cholesky a su inversa se obtuvo

$$\hat{\mathbf{R}}_N^{-1} = \mathbf{D}\mathbf{D}^T$$

donde $\mathbf{D}$ es una matriz triangular superior que actúa como filtro blanqueador. La inversa de $\mathbf{D}$ se usó para correlar espacialmente el ruido generado

$$\mathbf{W}' = \mathbf{D}^{-1}\mathbf{W}$$

obteniéndose una matriz $\mathbf{W}'$ cuya correlación espacial es igual a $\hat{\mathbf{R}}_N$. Después, el ruido se escaló de manera que el valor RMS de la derivación menos ruidosa fuera 200 μV.

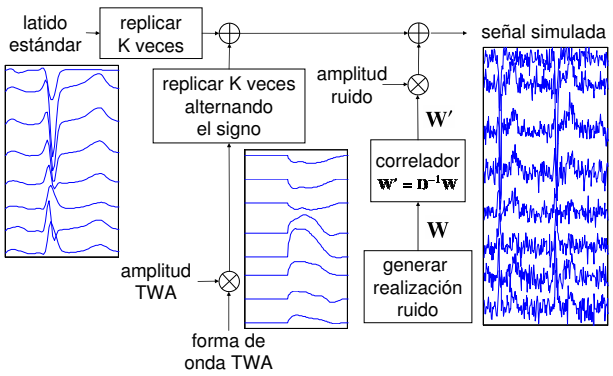


Figura 2. *Simulación de señales ECG con TWA y ruido. Las escalas son diferentes para visualizar mejor las señales*

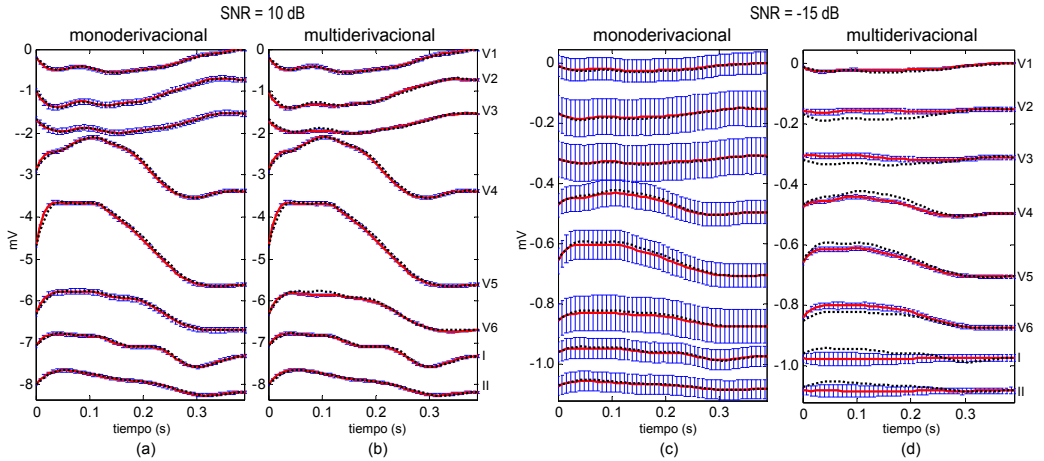


Figura 3. *Valor esperado (línea roja) y desviación estándar (barras azules) de la estimación de TWA, obtenida con los esquemas monoderivacional (a) y multiderivacional (b) para SNR = 10 dB, y con los esquemas monoderivacional (c) y multiderivacional (d) para SNR = -15 dB. La TWA verdadera se muestra en línea discontinua.*

Finalmente, se escalaron las TWA para obtener el valor de SNR deseado, definido como el cociente entre la potencia de TWA y la potencia de ruido. Se simularon señales de 32 latidos, con valores de SNR desde -60 hasta 10 dB y también sin TWA. Para cada caso se generaron 10^4 realizaciones de ruido.

4. Resultados

Las señales simuladas se procesaron con los dos esquemas. La capacidad de detección se evaluó en un trabajo previo [4], en el que se comparaba la probabilidad de detección P_D de los dos esquemas para una probabilidad de falsa alarma $P_{FA} = 0{,}01$ (figura 4).

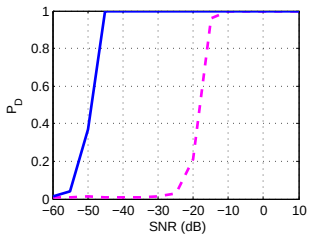


Figura 4. *P_D para $P_{FA} = 0{,}01$ del esquema multiderivacional (línea continua) y del monoderivacional (línea discontinua) vs. SNR*

En este estudio el objetivo era evaluar la exactitud de la estimación independientemente de la detección. La comparación de los dos esquemas no es directa, ya que con el esquema monoderivacional siempre se obtiene una estimación, y con el esquema multiderivacional sólo se obtiene cuando la detección es positiva. Por lo tanto, los resultados de las 10^4 realizaciones se consideraron como sigue: en caso de detección positiva, la salida de la etapa de estimación se tomaba directamente, y si la detección era negativa se tomaba una señal nula ($0\,\mu V$) para las ocho derivaciones.

La exactitud de la estimación se evaluó en términos de sesgo, varianza y error cuadrático medio. Sea $\hat{a}_l(n)$ la muestra n-ésima de la forma de onda estimada en la l-ésima derivación, y $a_l(n)$ la misma muestra de la forma de onda verdadera. Para cada valor de SNR, se calculó $E\{\hat{a}_l(n)\}$ como el promedio de $\hat{a}_l(n)$ en las 10^4 realizaciones. En la figura 3 se muestran el valor esperado y la desviación estándar de la estimación obtenida con los dos esquemas para diferentes valores de SNR. Para cada valor de SNR y cada derivación l, el sesgo y el error de la estimación se calcularon como

$$b_l(n) = E\{\hat{a}_l(n)\} - a_l(n),\ n = 0 \ldots N-1 \qquad (5)$$

$$e_l^2(n) = E\left\{(\hat{a}_l(n) - a_l(n))^2\right\},\ n = 0 \ldots N-1 \qquad (6)$$

De nuevo, los valores esperados se estimaron como el promedio de las 10^4 realizaciones. Se definieron dos parámetros de calidad:

$$\mathcal{R}_{b_l}(\%) = \frac{\sqrt{\frac{1}{N}\sum_{n=0}^{N-1} b_l^2(n)}}{\sqrt{\frac{1}{N}\sum_{n=0}^{N-1} a_l^2(n)}} \times 100$$

$$\mathcal{R}_{e_l}(\%) = \frac{\sqrt{\frac{1}{N}\sum_{n=0}^{N-1} e_l^2(n)}}{\sqrt{\frac{1}{N}\sum_{n=0}^{N-1} a_l^2(n)}} \times 100$$

El parámetro $\mathcal{R}_{b_l}$ mide el sesgo relativo de la estimación en la derivación l-ésima. La figura 5 muestra $\mathcal{R}_{b_l}$ en función de SNR para los dos esquemas. El parámetro $\mathcal{R}_{e_l}$ mide el error relativo causado conjuntamente por el sesgo y por la varianza, y se muestra en la figura 6 en función de SNR.

5. Discusión y conclusiones

En la figura 3 se observa que el sesgo de la estimación multiderivacional es mayor que el de la estimación monoderivacional. Efectivamente, el sesgo de la estimación multiderivacional es mayor para SNR ≥ -15 dB (figura 5), debido al truncamiento que se realiza en la etapa de reconstrucción. Como sólo se utiliza un subconjunto de derivaciones transformadas para reconstruir la señal, a la TWA reconstruida le falta el contenido de las derivaciones truncadas. Por otra parte, cuando SNR < -15 dB el sesgo relativo de la estimación monoderivacional tiende al 100 % en todas

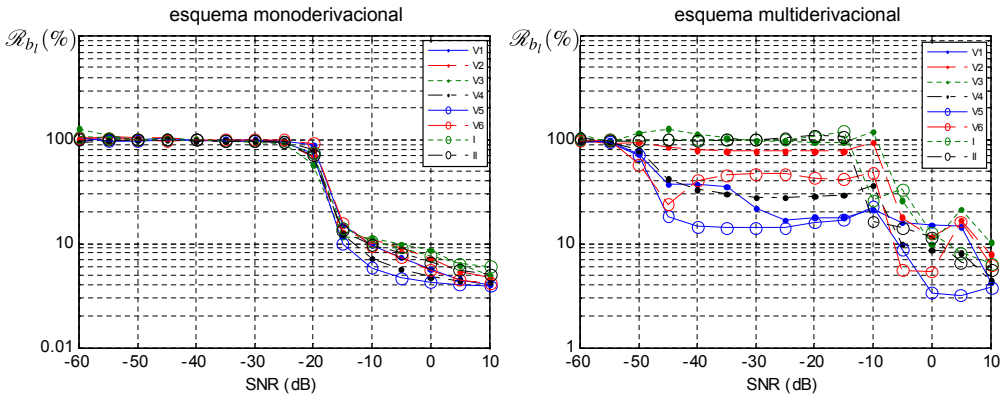


Figura 5. *Sesgo relativo de la estimación de TWA con el esquema monoderivacional (izda.) y el multiderivacional (dcha.) vs. SNR*

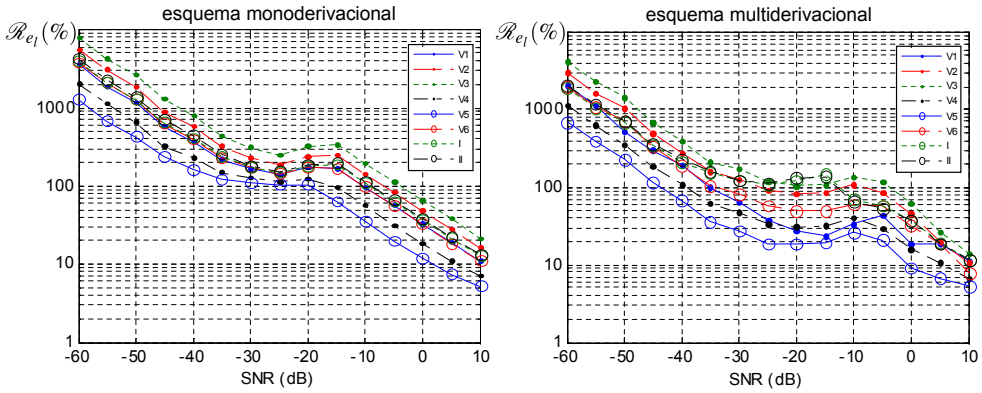


Figura 6. *Error relativo de la estimación de TWA con el esquema monoderivacional (izda.) y el multiderivacional (dcha.) vs. SNR*

las derivaciones, es decir, la estimación tiende a cero. Esto ocurre porque en SNR = -15dB, la P_D empieza a descender (figura 4), así que se consideran cada vez más señales nulas al promediar en (5) y (6). En este caso, el esquema multiderivacional se comporta mejor, ya que para SNR bajos el sesgo relativo varía de manera diferente en cada derivación, y en algunas derivaciones es < 50 % hasta SNR = -45dB.

En la figura 3 también se observa que la varianza de la estimación multiderivacional es menor que la del esquema monoderivacional en todas las derivaciones. Esta menor varianza compensa el sesgo, de manera que el error relativo final es menor o igual que el del esquema monoderivacional para todos los valores de SNR (figura 6). Para SNR altos, $\mathcal{R}_{e_l}$ es similar con los dos esquemas, y para SNR bajos $\mathcal{R}_{e_l}$ es menor con el esquema multiderivacional. En concreto, cuando SNR < -15 dB, con el esquema monoderivacional $\mathcal{R}_{e_l} > 100\,\%$ en todas las derivaciones, mientras que con el multiderivacional esto no ocurre hasta SNR < -40 dB.

Según los resultados de la simulación, el esquema multiderivacional mejora significativamente la estimación de TWA, especialmente con niveles de SNR bajos. Este esquema permite la estimación de TWA con un SNR 25 dB menor que un esquema monoderivacional para un mismo nivel de precisión. Aunque es necesario validarlo con señales reales, el esquema propuesto puede resultar de gran utilidad para analizar señales ruidosas, tales como ECG de pruebas de esfuerzo, que es uno de los principales escenarios clínicos donde se aplica el análisis de TWA.

Agradecimientos

Este trabajo ha recibido el apoyo de CIBER-BBN a través de ISCIII, TEC-2007-68076-C02-02 de CICYT, y GTC T-30 de la DGA.

Referencias

[1] Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias. N Engl J Med 1994;330(4):235–241.

[2] Narayan SM. "T-Wave Alternans and the Susceptibility to Ventricular Arrhythmias". J Am Coll Cardiol 2006; 47(2):269–281.

[3] Martínez JP, Olmos S. "Methodological principles of T wave alternans analysis: a unified framework". IEEE Trans Biomed Eng 2005;52:599–613.

[4] Monasterio V, Martínez JP. "A multilead approach to T-wave alternans detection combining Principal Component Analysis and the Laplacian Likelihood Ratio method". In Computers in Cardiology 2007; 34:5–8.

[5] Martínez JP, Olmos S. "A Robust T-Wave Alternans Detector Based On The GLRT For Laplacian Noise Distribution". In Computers in Cardiology 2002, volume 29. IEEE Comp. Soc. Press, 2002; 677–680.

[6] Martínez JP, Olmos S, Wagner G, Laguna P. "Characterization of repolarization alternans during ischemia: time-course and spatial analysis". IEEE Trans Biomed Eng 2006;53:701–711.

[7] Bousseljot R, Kreiseler D, Schnabel A. "Nutzung der EKG-Signaldatenbank CARDIODAT der PTB über das Internet". Biomedizinische Technik 1995;40:317–318.

Análisis Multiderivacional de Alternancias de Onda T en Prueba de Esfuerzo

V. Monasterio Bazán, J.P. Martínez Cortés

CIBER-BBN, Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones,
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, Universidad de Zaragoza
violeta.monasterio@unizar.es

Resumen

En este trabajo se ha realizado un análisis de alternancias de onda T (TWA) en registros de prueba de esfuerzo, comparando un esquema multiderivacional con uno monoderivacional. En el estudio se han analizado señales pertenecientes a voluntarios sanos y a pacientes isquémicos. Según los resultados, el esquema multiderivacional presenta una mayor sensibilidad, detectando más episodios y de menor amplitud. Además, con este esquema el porcentaje de registros con TWA es significativamente mayor en el grupo de isquémicos que en el grupo de voluntarios cuando se consideran únicamente los episodios detectados por debajo de 110 latidos/min.

1. Introducción

Las alternancias de onda T (TWA) se definen como una fluctuación en la morfología de la repolarización (complejo ST-T) repetida cada dos latidos. En la Figura 1 se muestra un ejemplo de ECG con TWA visibles. Las TWA se consideran un posible marcador del riesgo de muerte súbita cardiaca (SCD)[1, 2]. Uno de los principales escenarios donde se realiza el análisis de TWA es en pruebas de esfuerzo. Dado que las TWA son un fenómeno relacionado en parte con el ritmo cardiaco [2], durante la prueba de esfuerzo pueden aparecer TWA incluso en individuos sanos. El ritmo cardiaco a partir del cual las TWA dejan de tener valor como indicador de riesgo de SCD sigue siendo objeto de estudio [3], aunque en la práctica se utiliza un umbral de 110 latidos/min [2].

Existen diferentes métodos para detectar y estimar TWA en el ECG [4]. En todos ellos, las TWA se detectan en cada derivación de manera independiente. En un trabajo previo [5], nuestro grupo presentó un esquema de análisis multiderivacional que combina el análisis de componentes principales (PCA) con un método de análisis de TWA basado en el test del cociente de verosimilitudes generalizado (GLRT) para ruido Laplaciano (método LLR propuesto en [6, 7]). La validación metodológica del esquema propuesto se ha presentado en [5], donde se evaluaba la capacidad de detección mediante un estudio de simulación con señales sintéticas.

En este trabajo se evalúa el funcionamiento del esquema

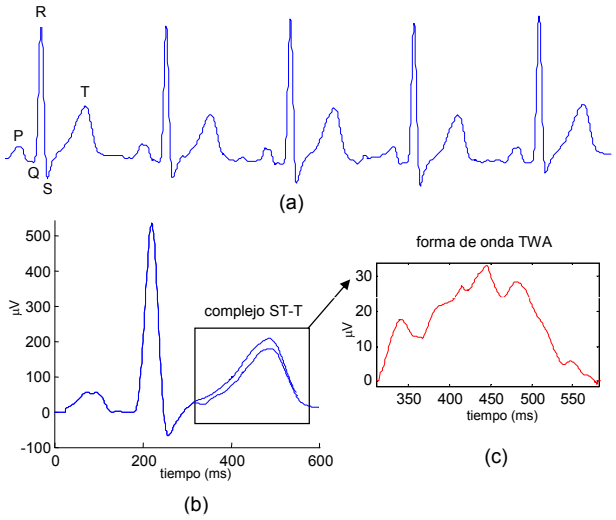


Figura 1. *(a) Señal ECG con TWA visibles. (b) Superposición de dos latidos consecutivos. (c) Forma de onda de las TWA.*

multiderivacional con señales reales. Se realiza un análisis de TWA en ECGs de prueba de esfuerzo pertenecientes a dos grupos: voluntarios sanos y pacientes isquémicos. Los registros se analizan con el esquema multiderivacional y también con un esquema monoderivacional. El objetivo de este estudio es doble: por un lado, comparar la capacidad de detección de los dos esquemas, y por el otro, determinar si es posible distinguir entre los grupos de voluntarios e isquémicos en función de los resultados de cualquiera de los dos esquemas.

2. Materiales y métodos

2.1. Base de datos

La población de estudio está constituida por 136 individuos pertenecientes a la base de datos registrada en el Hopital Clínico "Lozano Blesa" de Zaragoza [8]. Para cada individuo se registró el ECG de 12 derivaciones durante prueba de esfuerzo siguiendo el protocolo de Bruce, con una frecuencia de muestreo de 1 KHz y 0.6 μV de resolución.

De los 136 individuos que componen la población, 70 son pacientes para los que la coronariografía reveló estenosis o lesión significativa en al menos una arteria coronaria (grupo de *isquémicos*), y 66 son voluntarios sin ninguna evi-

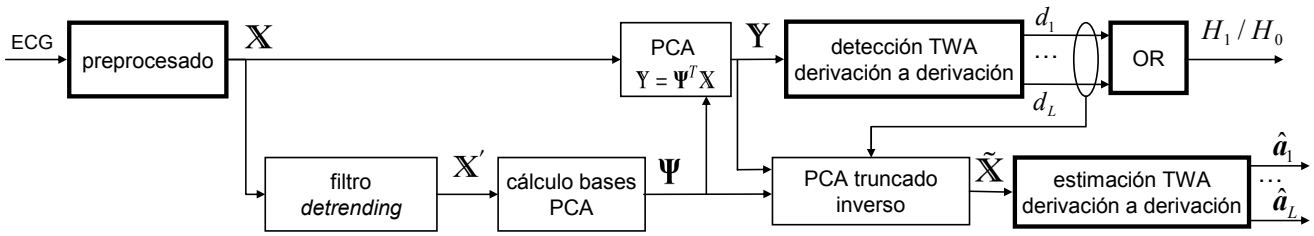


Figura 2. *Diagrama de bloques del esquema multiderivacional. Los bloques en negrita son los que se usan en el esquema monoderivacional, en el que* $\mathbf{Y} = \mathbf{X} = \tilde{\mathbf{X}}$.

dencia de cardiopatía isquémica y resultado negativo en la prueba de esfuerzo (grupo de *voluntarios*).

2.2. Análisis de TWA

2.2.1. Esquema multiderivacional

El diagrama de bloques del esquema multiderivacional se muestra en la Figura 2. Consta de cinco etapas: preprocesado, transformación de la señal con PCA, detección de TWA, reconstrucción de la señal y estimación de TWA.

En la etapa de preprocesado la señal de entrada se diezma para conseguir una frecuencia de muestreo de 125 Hz, se filtra paso bajo con una frecuencia de corte de 15 Hz, y se elimina la línea de base usando interpolación con splines cúbicos. Sea K el número de latidos de la ventana de análisis, N el número de muestras de cada complejo ST-T, y L el número de derivaciones. Para el latido k-ésimo se extrae el complejo ST-T, $x_{k,l}(n)$, en las derivaciones $l = 1 \ldots L$, y después se apilan los complejos de todas las derivaciones para formar la matriz $\mathbf{X}_k$

$$\mathbf{X}_k = \begin{bmatrix} \mathbf{x}_{k,1}^T \\ \ldots \\ \mathbf{x}_{k,L}^T \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_{k,1}(0) & \ldots & x_{k,1}(N-1) \\ \ldots & \ldots & \ldots \\ x_{k,L}(0) & \ldots & x_{k,L}(N-1) \end{bmatrix} \quad (1)$$

La columna n-ésima de $\mathbf{X}_k$ está formada por las amplitudes de las L derivaciones en el instante n. Las matrices $\mathbf{X}_k$ se concatenan para formar la matriz de datos $\mathbb{X}$

$$\mathbb{X} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}_0 & \mathbf{X}_1 & \ldots & \mathbf{X}_{K-1} \end{bmatrix}. \quad (2)$$

La fila l-ésima de $\mathbb{X}$ contiene la concatenación de los complejos ST-T correspondientes a la derivación l-ésima.

Tras la etapa de preprocesado, los datos originales se filtran para eliminar el complejo ST-T de fondo

$$\mathbf{x}'_{k,l} = 0{,}5\,(\mathbf{x}_{k,l} - \mathbf{x}_{k-1,l}), \; k = 1 \ldots K-1$$

y los segmentos obtenidos $\mathbf{x}'_{k,l}$ se apilan y se concatenan como en (1) y (2) para obtener una nueva matriz $\mathbb{X}'$.

A continuación se realiza la transformación de la señal con PCA. Para ello, se estima la matriz de correlación espacial de $\mathbb{X}'$ como

$$\hat{\mathbf{R}}_{\mathbb{X}'} = \frac{1}{(K-1)N}\mathbb{X}'\mathbb{X}'^T \quad (3)$$

y se resuelve la ecuación de los vectores propios de $\hat{\mathbf{R}}_{\mathbb{X}'}$ para obtener la matriz de vectores propios $\mathbf{\Psi}$. Las componentes principales de $\mathbb{X}$ se calculan aplicando la transformación

$$\mathbf{Y} = \mathbf{\Psi}^T\mathbf{X}$$

obteniéndose la matriz de datos transformados $\mathbf{Y}$. La fila l-ésima de $\mathbf{Y}$ contiene los datos transformados correspondientes a la l-ésima componente principal, y nos referiremos a ella como la derivación transformada l-ésima.

A continuación, en la etapa de detección de TWA se aplica el GLRT en cada derivación transformada [6, 7]. El valor del GLRT se compara con un umbral de detección, cuyo valor se puede determinar en función de una probabilidad de falsa alarma (P_{FA}) determinada. El resultado de la detección se denota por d_l: si se detectan TWA en la derivación transformada l-ésima, $d_l = 1$, y en caso contrario $d_l = 0$. El resultado final de la detección será positivo si se detectan TWA al menos en una derivación (bloque 'OR' en la Figura 2).

La estimación de TWA debe realizarse en las derivaciones originales para que tenga utilidad clínica. Por lo tanto, después de la detección es necesario reconstruir la señal en el dominio original a partir de los datos transformados. Para ello, las derivaciones transformadas en las que $d_l = 0$ (filas de $\mathbf{Y}$) y sus correspondientes vectores propios (columnas de $\mathbf{\Psi}$) se eliminan, obteniéndose las matrices truncadas $\mathbf{Y}_{\text{TR}}$ y $\mathbf{\Psi}_{\text{TR}}$, y se obtiene la señal reconstruida como

$$\tilde{\mathbf{X}} = \mathbf{\Psi}_{\text{TR}}\mathbf{Y}_{\text{TR}}$$

Finalmente, para estimar la forma de onda de las TWA se aplica la estimación de máxima verosimilitud (MLE) para ruido Laplaciano [6, 7] sobre cada derivación reconstruida. La amplitud de las TWA en cada derivación l se calcula como el valor RMS de la forma de onda estimada en esa derivación $\hat{a}_l(n)$

$$V_l = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{n=0}^{N-1}\hat{a}_l^2(n)} \;\; (\mu V)$$

2.2.2. Esquema monoderivacional

El esquema monoderivacional procesa cada derivación de manera completamente independiente. Consta de las mismas etapas de preprocesado, estimación y detección que el esquema multiderivacional (en negrita en la Figura 2), pero sin las etapas intermedias de transformación y reconstrucción de la señal. Es decir, con este esquema $\mathbf{Y} = \mathbf{X} = \tilde{\mathbf{X}}$.

3. Resultados

Las señales se procesaron utilizando una ventana de análisis deslizante de $L = 128$ latidos. Cada complejo ST-T se

		MULTIDERIVACIONAL		MONODERIVACIONAL	
		voluntarios	isquémicos	voluntarios	isquémicos
registros	*total registros*	66	70	66	70
	registros con TWA	26	27	19	20
	% registros con TWA	39.39	38.57	28.79	28.57
todos los episodios	$V_{max}(\mu V)$	85±114	95±128	133±133	135±146
	dur (s)	26±26	48±59	29±24	51±39†
	F_{ini} *(latidos/min)*	124±30	106±20††	121±30	105±20†
	total episodios	38	33	26	22
episodios detectados sólo con un esquema	$V_{max}(\mu V)$	21±15	37±22†	52±35	66±35
	dur (s)	7±7	30±71	17±16	18±21
	F_{ini} *(latidos/min)*	127±27	107±19†	112±7	105±18
	total episodios	17	18	5	7

Tabla 1. *Resultados calculados teniendo en cuenta todos los episodios detectados, independientemente del instante en el que se inician (P_{FA} = 0,01 para los dos esquemas). Datos expresados como (media ± desviación estándar). Las diferencias significativas entre los valores medios de voluntarios e isquémicos se indican como † (p-valor < 0,05) y †† (p-valor < 0,01).*

		MULTIDERIVACIONAL		MONODERIVACIONAL	
		voluntarios	isquémicos	voluntarios	isquémicos
registros	*total registros*	66	70	66	70
	registros con TWA	6	14†	6	12
	% registros con TWA	9.09	20.00†	9.09	17.14
todos los episodios	$V_{max}(\mu V)$	72±58	108±109	83±72	134±120
	dur (s)	36±30	49±42	31±28	58±44
	F_{ini} *(latidos/min)*	90±13	92±10	95±11	94±9
	total episodios	8	15	6	11
episodios detectados sólo con un esquema	$V_{max}(\mu V)$	42±33	50±19	30	78±72
	duración (s)	31±31	14±11	1	8±1
	F_{ini} *(latidos/min)*	83±11	90±13	94	101±0
	total episodios	3	6	1	2

Tabla 2. *Resultados calculados teniendo en cuenta únicamente los episodios detectados por debajo de 110 latidos/min (P_{FA} = 0,01 para los dos esquemas). Datos expresados como (media ± desviación estándar). † indica una diferencia significativa en el número de registros con TWA de voluntarios e isquémicos (p-valor < 0,05).*

segmentó utilizando una ventana de 250 ms localizada 70 ms después del punto fiducial del QRS. Para cada esquema, el umbral de detección se determinó a partir de los registros del grupo de voluntarios considerando una P_{FA} = 0,01. Para ello se procesaron las señales de este grupo con cada esquema, y se calculó el valor del umbral de manera que sólo fuera superado por el 1 % de los valores del GLRT obtenidos antes de que el ritmo cardiaco alcanzara los 110 latidos/min. A continuación se procesaron todas las señales de la población de estudio utilizando los umbrales calculados anteriormente.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. En primer lugar se muestra el número total de registros de cada grupo, el número de registros donde se ha detectado al menos un episodio de TWA con cada esquema, y el porcentaje que éstos representan del total. Para cada episodio detectado se calcularon tres parámetros: la amplitud máxima absoluta de la TWA en todo el episodio $V_{max}(\mu V)$, la duración del episodio *dur (s)*, y la frecuencia cardíaca de inicio F_{ini} ($latidos/min$), calculada como la frecuencia cardíaca media de la ventana de análisis donde se inicia la detección. Para cada grupo, se calcularon la media y la desviación estándar de estos parámetros teniendo en cuenta todos los episodios detectados por cada esquema (fila '*todos los episodios*' de la Tabla 1), y teniendo en cuenta únicamente los episodios que se detectan con uno de los esquemas pero con el otro no (fila '*episodios detectados sólo con un esquema*' de la Tabla 1).

Para evaluar si las diferencias entre el grupo de voluntarios y el de isquémicos eran significativas, se aplicó el test exacto de Fisher en el caso del número de registros con TWA, y el test de la T de Student en el caso de los valores medios de los párámetros V_{max}, *dur* y F_{ini}.

A continuación se repitieron todos los cálculos anteriores pero considerando únicamente los episodios detectados antes de que el ritmo cardíaco alcanzara 110 latidos/min. En los casos en los que no se alcanzó esa frecuencia cardíaca se consideraron los episodios detectados en todo el registro. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

4. Discusión

Como se muestra en la Tabla 1, el número de registros en los que se detectan TWA es mayor con el esquema multiderivacional para los dos grupos, lo que sugiere que la sensibilidad de este esquema es mayor que la del monode-

rivacional. La duración de los episodios del grupo de voluntarios es menor que en los isquémicos, y la frecuencia cardiaca de inicio es significativamente mayor con los dos esquemas.

Si consideramos los episodios que se detectan sólo con el esquema multiderivacional, se observa que los episodios de los voluntarios son significativamente de menor amplitud y aparecen a frecuencias más elevadas que en los isquémicos, mientras que estas diferencias no son significativas con el esquema monoderivacional. Además, la amplitud media de los episodios detectados sólo con el esquema multiderivacional es menor que con el esquema monoderivacional. Estos resultados sugieren que el esquema multiderivacional detecta episodios de baja amplitud en las zonas cercanas al pico de esfuerzo que el esquema monoderivacional no es capaz de detectar.

El porcentaje de registros con AOT es similar en el grupo de voluntarios y en el de isquémicos con los dos esquemas. Esto puede deberse a que los voluntarios alcanzan una frecuencia cardíaca más alta en la prueba de esfuerzo, y por lo tanto es más probable la aparición de episodios asociados a un ritmo alto pero que no indican un mayor riesgo cardíaco. Para distinguir entre los dos grupos en función del riesgo de SCD es necesario analizar sólo los episodios de TWA detectados por debajo de 110 latidos/min (Tabla 2).

Efectivamente, cuando se considera sólo el intervalo hasta 110 latidos/min, el porcentaje de registros con TWA es mayor para el grupo de isquémicos. Esta diferencia en el número de registros con TWA de ambos grupos sólo es significativa con el esquema multiderivacional (p-valor $< 0{,}05$). La diferencia de amplitud entre los episodios de voluntarios e isquémicos aumenta con respecto a la Tabla 1 con ambos esquemas cuando se consideran todos los episodios. Sin embargo, estas diferencias en los valores medios de cada grupo no son significativas con ninguno de los dos esquemas debido al reducido número de episodios.

5. Conclusiones

En este trabajo se ha realizado un análisis de TWA en registros de prueba de esfuerzo, comparando un esquema multiderivacional con uno monoderivacional. Según los resultados, el esquema multiderivacional presenta una mayor sensibilidad, lo que significa que puede detectar episodios de menor amplitud en condiciones más ruidosas. Esto resulta especialmente útil al analizar registros de prueba de esfuerzo, ya que este tipo de señales puede contener gran cantidad de ruido y numerosos artefactos de movimiento.

En el estudio se han analizado señales pertenecientes a voluntarios sanos y a pacientes isquémicos. Considerando únicamente los episodios detectados por debajo de 110 latidos/min, el porcentaje de registros con TWA es significativamente mayor en el grupo de isquémicos que en el grupo de voluntarios cuando se analizan con el esquema multiderivacional. Este resultado sugiere que este esquema puede mejorar el valor pronóstico del análisis de alternancias en pruebas de esfuerzo.

Agradecimientos

Este trabajo ha recibido el apoyo de CIBER-BBN a través de ISCIII, TEC-2007-68076-C02-02 de CICYT, y GTC T-30 de la DGA.

Referencias

[1] Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. “Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias”. N Engl J Med 1994;330(4):235–241.

[2] Narayan SM. “T-Wave Alternans and the Susceptibility to Ventricular Arrhythmias”. J Am Coll Cardiol 2006; 47(2):269–281.

[3] Turitto G, Caref EB, El-Attar G, Helal M, Mohamed A, Pedalino RP, El-Sherif N. “Optimal Target Heart Rate for Exercise-Induced T-Wave Alternans”. Annals of Noninvasive Electrocardiology 2001;6(2):123–128.

[4] Martínez JP, Olmos S. “Methodological principles of T wave alternans analysis: a unified framework”. IEEE Trans Biomed Eng 2005;52:599–613.

[5] Monasterio V, Martínez JP. “Un detector multiderivacional de alternancias de onda T basado en análisis de componentes principales”. In XXV Congreso Anual de la Sociedad española de Ingeniería Biomédica. 2007; 32–35.

[6] Martínez JP, Olmos S. “A Robust T-Wave Alternans Detector Based On The GLRT For Laplacian Noise Distribution”. In Computers in Cardiology 2002, volume 29. IEEE Comp. Soc. Press, 2002; 677–680.

[7] Martínez JP, Olmos S, Wagner G, Laguna P. “Characterization of repolarization alternans during ischemia: time-course and spatial analysis”. IEEE Trans Biomed Eng 2006;53:701–711.

[8] Bailón R, Mateo J, Olmos S, Serrano P, García J, del Río A, Ferreira IJ, Laguna P. “Coronary artery disease diagnosis based on exercise electrocardiogram indexes from repolarisation, depolarisation and heart rate variability”. Med Biol Eng Comput 2003;41(5):561–571.

Modelo de comunicación XML para entornos de Diagnóstico Distribuido y Asistencia Social Domiciliaria

J. Martín Moreno, D. Ruiz Fernández, A. Soriano Payá

Departamento de Tecnología Informática y Computación, Universidad de Alicante, Alicante, España
{jmartin,druiz,soriano}@dtic.ua.es

Resumen

En este artículo analizamos los problemas de transmisión de datos en la asistencia social en el hogar, para proponer un prototipo de comunicación entre distintas tecnologías. Para definir las tramas, forma de almacenamiento y acceso a la información utilizamos lenguaje XML. Para el acceso a la información proponemos un sistema seguro, accesible y la posibilidad de definir distintos modelos de actuación frente a situaciones críticas. Finalmente presentamos un prototipo que implementa el sistema al completo, utilizando tecnología ZigBee y GSM.

1. Introducción

Actualmente, la unión de distintas tecnologías es el principal desafío en el marco del D_2H_2 (Distributed Diagnosis and Home Healthcare) [1]. Desde el mercado se ofrecen buenas soluciones para implementar entornos eficientes de ayuda al diagnóstico. Los entornos que se utilizan tienen un fallo: sólo pueden trabajar con dispositivos que implementen su misma tecnología. Cuando un usuario adquiere una nueva tecnología, necesita que todos los dispositivos que adquiera sean compatibles con la tecnología elegida en principio.

Hemos desarrollado un modelo de comunicación abierto para sistemas de asistencia sanitaria en el hogar y dispositivos embebidos. Se define un nodo central que recoge toda la información adquirida por los sensores. Este núcleo implementa tantos interfaces como distintas tecnologías de sensores se encuentren presentes en el entorno. En la implementación se emplean nuevos tipos de sensores con algunas características especiales: bajo consumo energético, tamaño reducido e inalámbricos. Además, se pueden utilizar redes en malla como topología de interconexión, lo que permite tomar múltiples caminos para hacer llegar la información al nodo central (encaminamiento dinámico).

Se implementa también un sistema de BD (Base de Datos) en XML que permite un acceso muy sencillo a los datos, siguiendo las recomendaciones del W3C (World Wide Web Consortium) [2]–[5].

Es importante la posibilidad de monitorizar a los pacientes [6], [7] para llevar un seguimiento continuado sin invadir su intimidad. Considerando que la información almacenada es privada, se establecen cuatro roles de usuarios dentro del sistema de información, con distintos niveles de acceso y permisos: personal médico, pacientes, familiares y personal de mantenimiento. El paciente puede añadir información a la BD del sistema para introducir cualquier modificación posible acerca de las molestias que padece; lo que permite al médico encargado de su monitorización, dar un mejor diagnóstico al disponer de más y mejor información e incluso, si lo considera oportuno, planificar una cita con el paciente para analizar las nuevas molestias y sus posibles causas.

2. Modelo de comunicación

El proceso de comunicación empieza en los sensores; la información obtenida del paciente se envía al nodo central. El sistema analiza y almacena los datos dejándolos disponibles para quien los requiera y tenga un acceso autorizado. El modelo ha sido definido con tres elementos de comunicación: sensores, nodo central y nodos externos.

2.1. Elementos de la comunicación

1) Sensores

Los sensores obtienen los datos del paciente y su entorno. Podemos encontrar distintos sensores de acuerdo al método de obtención de la información. Por ejemplo, en ocasiones es necesario recoger información constante del paciente; en este caso es preferible utilizar un dispositivo pequeño y portátil, de manera que sea cómodo para el paciente llevarlo constantemente encima. Esta es la razón por la que proponemos utilizar sensores que implementen sistemas inalámbricos de comunicación, miniaturizados y de bajo consumo energético.

2) Nodo central

El nodo central recoge, analiza y almacena la información que envían los sensores. Una vez que la información está almacenada, los usuarios autorizados pueden acceder en función de su nivel de permisos. El nodo central implementa cuatro funciones:

- Comunicación. En esta fase el nodo central recibe la información de los sensores, codificada dentro de las tramas de los distintos protocolos de comunicación disponibles.
- Conversión. Cuando los datos enviados por los sensores llegan a las distintas interfaces del sistema, la información se extrae de la trama original, que encapsula la trama XML definida en el modelo.
- Procesamiento. La información es analizada por el sistema en busca de algún caso especial

(emergencia). Si no aparece ningún problema, los datos se almacenan en la BD nativa en XML.

- Acceso a la información. La última función del sistema es ofrecer los datos a los usuarios. Debido al tratamiento especial de este tipo de información, el nodo central utiliza una clasificación de distintos roles para permitir o denegar el acceso en cada caso.

3) Nodos externos

Estos nodos se encuentran relacionados con los distintos métodos que los usuarios disponen para acceder al sistema en cualquier momento y desde cualquier lugar. El modelo utiliza un sistema de acceso estandarizado y abierto, basado en interfaces web, que permite el acceso desde distintos dispositivos (ordenador, UMPC, PDA, SmartPhone, etc.). A raíz de las medidas de seguridad utilizadas, el usuario debe ser autenticado por el sistema, utilizando para acceder su rol de nivel de acceso.

Para una mejor comprensión de la configuración final de la arquitectura del modelo propuesto, esta se muestra en la figura 1.

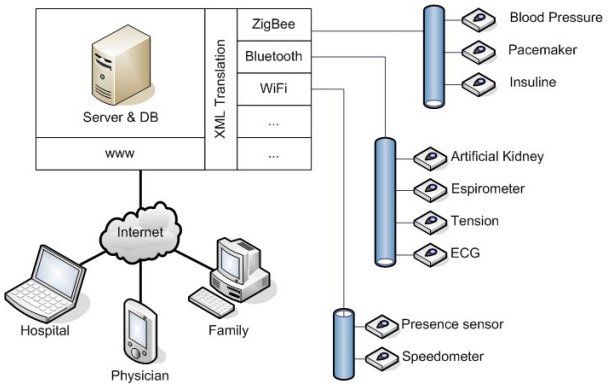


Figura 1. *Arquitectura del modelo propuesto.*

2.2. Fases de la comunicación

- Descubrimiento. Esta fase es el primer paso para cualquier dispositivo nuevo que quiere introducirse en el sistema o pierde su propia red. El nodo central recibe una petición desde el sensor para formar parte del entorno de red. Esta trama está preparada para llegar al nodo central directamente o a través de otro sensor que utilice el mismo protocolo de comunicación.
- Respuesta al descubrimiento/instalación. El nodo central utiliza la misma trama en dos situaciones diferentes: como respuesta al descubrimiento (tras la fase de descubrimiento) y como respuesta del estado de la instalación (tras la fase de instalación). En esta fase el nodo central informa al sensor si es aceptado o no en el entorno de red. Después de una trama de denegación, el sistema almacena el intento fallido de acceso en la BD, que posteriormente será analizada por razones de seguridad.
- Transferencia de información. Cuando la fase de descubrimiento o instalación finaliza correctamente, el dispositivo empieza a recoger y enviar información del paciente al nodo central. Las tramas utilizadas se encuentran divididas en dos partes: la identificación del paciente y dispositivo emisor en primer lugar y la información obtenida en segundo.
- Instalación. Si la fase de descubrimiento falla, el sensor debe ser instalado en el nodo central del sistema; el sensor envía toda su información (identificación, firma, etc.) y su controlador para que la instalación se lleve a término.

3. Análisis de la información

La información utilizada en este entorno de red es de carácter privado, por lo tanto el modelo tiene que implementar técnicas criptográficas que impidan cualquier acceso o modificación no autorizado.

Todas las tramas que contienen información recogida del paciente, se encriptan antes de ser enviada al nodo central, de manera que se impide la posibilidad de acceso fraudulento por parte de terceros. Cuando la información llega al nodo central se desencripta y extraen los datos del paciente, que se encuentran en XML. Con la nueva trama, el sistema analiza la información y verifica su procedencia (de un sensor del sistema u otro no perteneciente a la red).

Para proteger la información, estamos utilizando el algoritmo criptográfico AES (Advanced Encryption Standard) [8]. Esta técnica utiliza una matriz de 4x4 bytes llamada *state* para realizar el proceso, que consta de cuatro pasos iterativos, exceptuando el último ciclo. Los pasos realizados son *Sub Bytes* (cada byte se reemplaza por su sustituto en *state*), *Shift Rows* (se ordenan y rotan los bytes), *Mix Columns* (se multiplican las matrices resultantes de los pasos anteriores) y *Add Round Key* (operación xor). En la última iteración se elimina el paso *Mix Columns*.

3.1. Tratamiento de la información

Cuando una nueva trama llega, el sistema accede a la BD y obtiene información acerca del emisor. Esta información es necesaria por dos motivos: saber si el sensor pertenece a la red de datos y para obtener los valores considerados anómalos para los datos recogidos por el tipo de sensor. A continuación, el nodo central comprueba los datos recogidos por el sensor y los analiza, para determinar si algún valor se encuentra fuera del rango considerado normal. Cuando la información no presenta anomalías, el nodo central la almacena en la BD. En caso contrario, los datos se almacenan considerando sus características anómalas y el sistema inicia el correspondiente modelo de actuación.

3.2. Modelo de actuación

El modelo de actuación obtiene la información y la prioridad de la alerta de la BD. Si la información tiene prioridad en sus alertas, el sistema analiza cuidadosamente la trama, en busca de posibles anomalías. Cuando el nodo central recibe la información, decide cómo ha de actuar: no hacer nada, enviar un correo electrónico al médico del paciente o iniciar el proceso de emergencia enviando la información al hospital.

Aún cuando el sistema inicia un proceso de emergencia, el nodo centrar continua recogiendo información del paciente a través de sus sensores. El sistema se encuentra dividido en dos procesos paralelos, el primero para obtener datos del paciente y el segundo para tratar los casos de emergencia. Esta división permite conocer el estado del paciente desde el hospital para comprobar la alerta e iniciar el protocolo médico apropiado.

4. Diseño de interfaces

Médicos, familiares y paciente deben tener acceso a la información almacenada. Además, como los datos son personales y privados, es necesario diferenciar el acceso en función de quien quiera acceder a la información, utilizando roles distintos y disjuntos. También es necesario poder acceder a la información desde cualquier lugar, esto se hace posible implementando una interfaz de acceso a través de web.

El sistema filtra los datos dependiendo de los privilegios de acceso, definidos en cuatro tipos de usuario diferentes; *physicians* (médicos y equipos médicos del hospital, pueden añadir nueva información sobre el paciente, completar la historia clínica y dar un diagnóstico basándose en los datos recogidos por los sensores), *family* (acceso restringido a la información, se filtra y genera un informe básico que puede ser comprendido por gente no especializada en medicina), *patient* (puede organizar citas con sus médicos o especialistas, añadir molestias o síntomas, etc.) y *service staff* (usuarios encargados del mantenimiento de las funciones de la red, servicio web y sensores, sin acceso a los datos clínicos del paciente).

El acceso a la información se lleva a cabo utilizando tecnologías web. Esta implementación ofrece la posibilidad de acceder a la información utilizando la misma interfaz desde cualquier lugar. Este método incluye otras posibilidades como la opción de descargar la información almacenada, para analizarla con otras aplicaciones, utilizando el formato estándar en XML.

El sistema filtra la información utilizando los permisos de los roles de usuario. Además, si el paciente sufre alguna discapacidad y no puede acceder al sistema web, es posible utilizar interfaces adaptadas. Proponemos dos nuevas interfaces modulares orientados a personas discapacitadas. La primera adaptación implementada consiste en la utilización de visión artificial, para permitir utilizar el interfaz al paciente mediante gesticulación. La segunda implementación utiliza reconocimiento vocal para interactuar con la interfaz mediante comandos dictados.

5. Implementación del protocolo

La información sigue el formato estándar en XML para elaborar las tramas del proceso de comunicación y el almacenamiento en la BD.

5.1. Trama

Las tramas (figura 2) se definen en el modelo utilizando el formato de codificación utf-8 dentro de la versión 1.0 de XML. Utiliza XML Schemas (esquemas), más complejos y completos que la definición de los DTD (Data Type Definition), debido a su extensibilidad, especificción de los tipos de datos y la sintaxis completamente en XML.

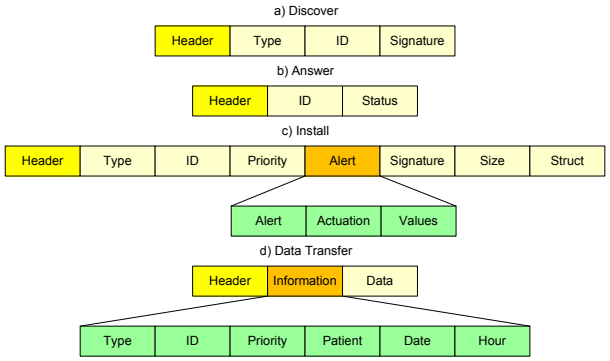


Figura 2. *Tramas de comunicación.*

En el modelo se establecen definiciones de esquemas para cada trama, utilizando secuencias de tipos complejos en la definición para obtener un análisis más sencillo y directo. En código 1 se puede apreciar un ejemplo de Schema implementado.

```
<?xml version="1.0" encoding="utf-8" ?>
<xs:schema mlns:xs="http://www.w3.org/2001/XMLSchema">
  <xs:element name="discovery">
    <xs:complexType>
      <xs:sequence>
        <xs:element name="type"/>
        <xs:element name="id"/>
        <xs:element name="signature"/>
      </xs:sequence>
    </xs:complexType>
  </xs:element>
</xs:schema>
```

Código 1. *Implementación de esquema XML.*

5.2. Base de Datos XML nativa

La BD se encuentra completamente implementada en XML. El modelo sigue las recomendaciones del W3C para acceso a BD XML nativas utilizando XPath 2.0 (para escanear y procesar documentos XML), XQuery 1.0 (para consultas de datos XML) y XSLT (para transformar documentos XML a otros formatos de documento y en distintos documentos XML).

La BD del modelo se organiza en once esquemas, implementados dentro del sistema: *devices* - *type* (para almacenar el tipo de dispositivos); *emergency* (guarda los protocolos de actuación para casos de emergencia) - ; *data* (almacena los datos capturados del paciente); *users*; *medician*; *family*; *maintenance*; *patients*; *medicine* (para almacenar los tratamientos); *annoyances*; *hospital*; *denyDevices*. Las relaciones entre los esquemas del modelo (figura 3) son: un usuario es cualquier médico, familiar, persona de mantenimiento o paciente. Cada paciente tiene asignados una serie de dispositivos, datos obtenidos y patologías o síntomas. Cada patología tiene un tratamiento y cada dispositivo pertenece a un tipo general y ejecuta un caso de emergencia concreto. Los dispositivos rechazados por el nodo central se almacenan como un log de sistema para bloquear futuros intentos de acceso fraudulentos.

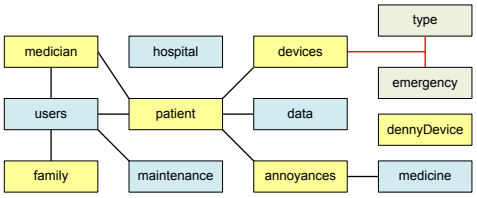


Figura 3. *Relaciones del sistema de BD.*

6. Implementación del prototipo

Para las pruebas hemos utilizado dispositivos que implementan la tecnología inalámbrica ZigBee [9], un módem GSM y C# [10] para el desarrollo del los fuentes. Los dispositivos ZigBee empleados han sido un nodo coordinador (nodo central), un nodo router con funciones de coordinador (sensor y nodo central secundario para exteriores), un actuador (sensor que implementa alertas) y dos nodos terminales (sensores básicos). En la implementación del prototipo se han utilizado diferentes dispositivos de adquisición como un glucómetro, un pulsioxímetro y un termómetro.

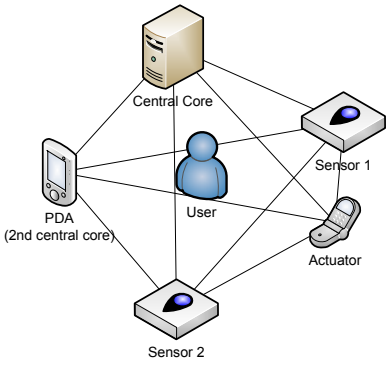


Figura 4. *Diagrama interconexión prototipo*

El prototipo implementado (figura 4), realiza la transmisión constante de tramas entre los elementos externos y el nodo central (incluyendo la instalación en primera instancia). Cuando el nodo central desaparece de la red, el PDA adquiere su rol, almacenando la información hasta que el primero vuelve a aparecer. Desde el PDA y el actuador se simulan alertas. Estas alertas son capturadas por el nodo central y tratadas como caso de emergencia. Según la prioridad e importancia del suceso, se notifica la alerta por correo electrónico e incluso por SMS al móvil del especialista.

7. Conclusión

En este artículo hemos propuesto un sistema que ofrece independencia de la tecnología de comunicación a utilizar por los sistemas de asistencia social en el hogar. Hemos definido un protocolo basado en XML que utiliza cuatro tramas principales para la comunicación y también usamos XML para almacenar los datos del paciente en documentos de texto plano, dentro de BD nativas en XML.

El sistema propuesto incluye procesos de control que hacen posible la definición de modelos de actuación, orientados a situaciones de riesgo para la vida del paciente. De este modelo se extraen nuevas posibilidades; el paciente puede ser monitorizado en todo momento, incluso cuando se encuentra fuera de su domicilio. Es posible utilizar dispositivos portátiles (PDA o móvil) en exteriores, que obtienen la información y la sincronizan con el nodo central cuando el paciente llega a casa. Y además el sistema es capaz de alertar automáticamente a la persona adecuada en caso de emergencia.

Se trata de un modelo abierto que ofrece la posibilidad de añadir actuadores al sistema, que permitan solventar ciertas emergencias o casos especiales, como puede ser informar al paciente de que se tome sus medicinas o que cambie la solución salina de un riñón artificial.

El modelo ha sido testeado, implementando la tecnología ZigBee que ofrece diversas ventajas respecto a otros protocolos de comunicación y se encuentra preparado para integrar otras tecnologías de bajo consumo como Bluetooth o Wibree (para implementar sensores portátiles) así como otras tecnologías de mayor consumo (que se utilicen desde el entorno del paciente, sin que los lleve encima). El presente proyecto está implementado y se ha probado con diferentes tecnologías inalámbricas en un ambiente de laboratorio. Se espera en un futuro llegar a acuerdos con algún centro clínico para poder probarlo con pacientes.

Referencias

[1] Prabaharan, K., Lavanya, J., Goh, K.W., Kim, Y., Soh, C.B "Distributed Architecture towards Tele-Diagnosis" Distributed Diagnosis and Home Healthcare, 2006. D_2H_2. 1st Transdisciplinary Conference on April 2-4, 2006 pp. 105- 108

[2] Sokic, M., Matic, V., Bazant, A "Web content management system based on XML native DB" Information Technology Interfaces, 2003. ITI 2003. Proceedings of the 25th International Conference on 16-19 June 2003 pp 457- 462.

[3] Vakali, A., Catania, B., Maddalena, A "XML data stores: emerging practices" IEEE Internet Computing Volume: 9 Issue: 2 March-April 2005 pp. 62- 69

[4] Pardede, E., Rahayu, W., Taniar, D "Maintaining data consistency in XML-based applications" Industrial Informatics, 2005. INDIN '05. 2005 3rd IEEE International Conference on 10-12 Aug. 2005 pp. 510- 515

[5] Khin-Myo win, Wee-Keong Ng, Ee-Peng Lim "An architectural framework for native XML data management" Cyberworlds, 2003. Proceedings. 2003 International Conference on 3-5 Dec. 2003 pp. 302- 309.

[6] Tohme, W.G., Inyoung Choi, Vasilescu, E., Mun, S.K. "The Evolution of Distributed Diagnosis: Teleradiology As a Case Study" Distributed Diagnosis and Home Healthcare, 2006. D_2H_2. 1st ransdisciplinary Conference on April 2-4, 2006 pp. 113- 115

[7] White, C.C., Fang, D., Eung-Hun Kim, Lober, W.B.; Yongmin Kim "Improving Healthcare Quality through Distributed Diagnosis and Home Healthcare D_2H_2" Distributed Diagnosis and Home Healthcare, 2006. D_2H_2. 1st Transdisciplinary Conference on April 2-4, 2006 pp. 168- 172

[8] Bertoni, G. Bircan, A. Breveglieri, L. Fragneto, P. Macchetti, M. Zaccaria, V. "About the performances of the Advanced Encryption Standard in embedded systems with cache memory" Circuits and Systems, 2003. ISCAS '03. Proceedings of the 2003 International Symposium on Volume 5, 25-28 May 2003 Pages:V-145 - V-148 vol.5

[9] Robinson S, Scott K, Cornes O,Glynn J, Greenvoss Z, Harvey B, Nagel C, Skinner M, Watson K. Profesional C#, 2ª edición. Danypress Internacional, 2002.

[10] Labiod H, Afifi H, De Santis C. Wi-Fi, Bluetooth, ZigBee and WiMax. Springer, 2007.

Evaluación de Riesgos de las Tecnologías para Telemedicina Móvil Personal

N. Carranza Herrezuelo[1], J. García Pérez[1], J.L. Monteagudo Peña[1], V. Ramos González[1]

[1] Área de Investigación en Telemedicina y Sociedad de la Información. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España, {ncarranza, jorge.garcia, jlm, vramos}@isciii.es

Resumen

En los últimos años se ha producido un desarrollo en sistemas de biomonitorización a distancia de pacientes en el domicilio usando comunicaciones móviles. Con el actual despliegue de redes inalámbricas de telefonía móvil, wi-fi, etc., un gran número de enlaces inalámbricos coexisten en el mismo entorno, que pueden dar lugar a interferencias entre distintos instrumentos. En este trabajo se pretende evaluar el estado actual del conocimiento científico sobre la seguridad en el uso de sistemas de telemedicina móvil personal en entornos electromagnéticos con diversas fuentes de radiación. Esta evaluación de la seguridad aborda cuestiones tanto de calidad de servicio y efectividad de transmisión como de interferencias electromagnéticas entre equipos.

1. Introducción

En los últimos años se vienen desarrollando servicios de telemedicina y teleasistencia domiciliaria para facilitar el cuidado de personas mayores con patologías crónicas [1], que se han mostrado especialmente útiles para personas con problemas asociados de movilidad o discapacidades funcionales pero también para la gestión de estilos de vida saludables y de promoción de la salud [2-6]. El hogar está identificándose como el lugar preferible para la provisión de servicios de salud de larga duración a los mayores [7, 8].

En las aplicaciones de telemedicina, el intercambio de información entre los pacientes y los especialistas en salud se ha realizado normalmente mediante redes de comunicación cableadas. Sin embargo, existen áreas en las que las redes cableadas no están disponibles. Y lo más importante es que la movilidad que demandan los pacientes no es compatible con las redes fijas [9]. Las potencialidades de las aplicaciones de las TICs y en concreto, el despliegue comercial de las redes digitales celulares (GSM, GPRS, UMTS) está haciendo posible la realización práctica extendida del concepto de asistencia móvil personal en el que se integran tecnologías de computación portátil, sensores biomédicos y comunicaciones móviles [10, 11].

En este tipo de sistemas, es frecuente que un gran número de enlaces inalámbricos coexistan en el mismo área compartiendo el entorno electromagnético en la misma localización [12]. Se pueden presentar múltiples tipos de fuentes de radiación, incluidas varias redes inalámbricas (GSM/GPRS, UMTS, Bluetooth, ZigBee, Wi-Fi, WiMax) dando lugar a posibles interferencias no intencionadas que requiera una cuidadosa planificación de las redes.

La seguridad en el uso de estos sistemas cubre diversos aspectos en base a los riesgos potenciales que pueden afectar a las personas, los equipos y programas, y el funcionamiento. En este sentido la investigación de evaluación de seguridad para tecnologías de telemedicina móvil deben abordar las cuestiones [13] de calidad del servicio, QoS y aspectos relacionados con la red: hand-over, interrupciones/retardos en la transmisión, pérdida de datos, o problemas de ancho de banda.

La literatura sobre evaluación de este tipo de sistemas es escasa, y generalmente enfocados a la investigación de la efectividad. La gran mayoría son estudios basados en pilotos a escalas relativamente reducidas. Por ello, en este trabajo se pretende conocer el estado actual del conocimiento científico disponible sobre la efectividad y seguridad del seguimiento y control de pacientes en el domicilio y en condiciones de vida cotidiana. Asimismo se plantea la evaluación de la seguridad de los nuevos sistemas de telemedicina móvil personal. Se incluye el estudio de las interferencias tanto de sistemas de telemedicina domiciliaria como de la instrumentación médica que puede estar presente en un hogar formando parte de estos sistemas.

2. Metodología

Para realizar la búsqueda sistemática sobre seguridad y efectividad de sistemas de telemedicina móvil personal se ha establecido un protocolo de búsqueda y se han fijado ciertos criterios de selección de los estudios.

Las fuentes de información en las que se ha realizado la búsqueda se han dividido en cuatro grupos principales. El primero son las comunicaciones personales, donde se ha asistido a congresos, cursos y encuentros de redes. Otro grupo trata de las fuentes primarias, donde se han revisado manualmente informes de agencias de evaluación, foros de telemedicina y revistas referentes a biomonitorización y/o telemedicina. Junto con las fuentes primarias, se ha realizado una búsqueda sistemática en las fuentes secundarias, donde se ha realizado una búsqueda combinando términos en campo libre y términos MESH en bases de datos electrónicas. Por último, se ha revisado la literatura gris, informes de los congresos anteriormente citados, capítulos de libros sobre telecomunicaciones y comunicaciones en medicina y artículos en medios de

comunicación escrito especializados en telecomunicaciones y telemática (ver Anexo I).

La selección de los estudios encontrados se ha realizado siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: Pacientes y entornos de paciente potenciales usuarios de sistemas de biomonitorización domiciliaria. Instrumentación médica utilizada en sistemas de biomonitorización domiciliaria.
- Tipo de intervención: Utilización de cualquier infraestructura de telecomunicación inalámbrica (GPRS, GSM, Wi-Fi,...)
- Tipo de resultados a medir: Seguridad (posibles efectos nocivos para los pacientes) y eficacia (problemas de transmisión, calidad de señales biomédicas)
- Criterios de exclusión: Artículos de opinión, cartas al director, editoriales, estudios con excesivos sesgos, estudios que versen sobre aspectos éticos y legales en términos teóricos o académicos, estudios en los que la aplicación sea exclusivamente la transmisión de voz a través de telefónica convencional o móvil y artículos escritos en idiomas distintos del inglés, español, francés o alemán.

Una vez seleccionados los artículos, se han extraído los principales datos y se ha valorado la calidad de estos estudios a partir de unos cuestionarios específicamente diseñados para este propósito.

3. Resultados obtenidos

Mediante las estrategias de búsqueda indicadas en la sección anterior, se han encontrado un total de 886 artículos. Eliminando duplicados y seleccionando por el resumen, finalmente se ha realizado una lista que contiene 16 artículos para el estudio de efectividad, y otra lista para el estudio de la compatibilidad electromagnética que contiene 64 artículos y 1 revisión de una Agencia de Evaluación. Revisando manualmente entre comunicaciones a congresos, se encontraron 6 estudios. Posteriormente y tras la lectura de los artículos, se han seleccionado finalmente 44 artículos (ver Anexo II). La distribución de artículos por país y año se muestra en las figuras 1 y 2 respectivamente.

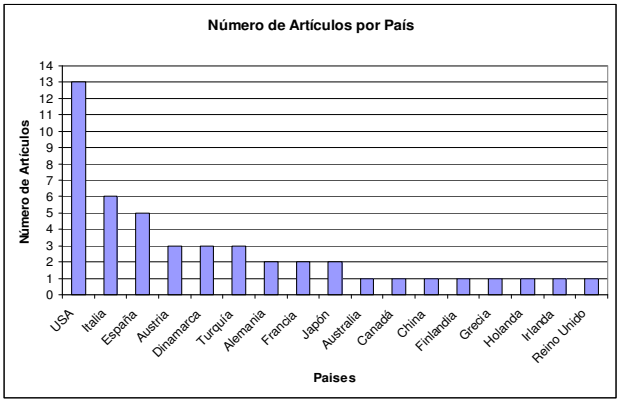


Figura 1. *Distribución de artículos seleccionados por país*

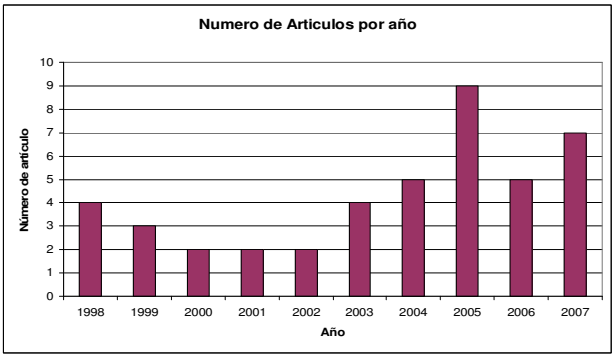


Figura 2. *Distribución de artículos seleccionados por año*

3.1. Efectividad de transmisión

Respecto al tema de la efectividad de las transmisiones inalámbricas, los artículos seleccionados han sido solamente diez. La gran heterogeneidad de éstos imposibilita la realización de una comparativa estricta entre los resultados obtenidos, ya que los valores medidos en cada caso no siempre coinciden. Sin embargo, en casi todos al menos se estima la tasa de transmisiones correctas, y en la mitad de ellos el tiempo que el sistema está operativo. Los valores de la tasa de transmisiones correctas están entre el 83% y el 100% (sólo en un caso se alcanza el 100%). El tiempo que el sistema operativo se estima entre un 92% y 98,5% en los casos en los que se ha obtenido este dato. Por lo que, aunque estos datos son bastante altos, existen fallos de transmisión, zonas de baja cobertura, paquetes perdidos, caídas del sistema, etc. que se deben tener en cuenta. En la figura 3 se muestran los resultados obtenidos de los artículos que han sido incluidos.

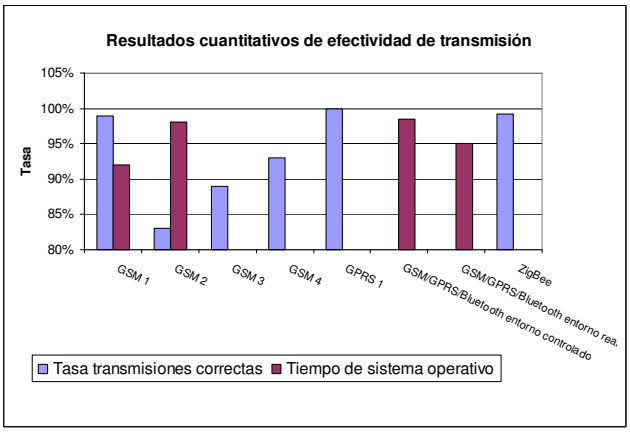


Figura 3. *Resultados obtenidos en efectividad de transmisión*

3.2. Interferencias Electromagnéticas con Sistemas de Telemonitorización Inalámbricos

El número de artículos incluidos en la parte de interferencias electromagnéticas es mucho menor, sólo se han encontrado tres artículos. Uno de ellos realiza un estudio de interferencias con varias redes iguales o distintas, donde los resultados muestran como algunas redes con igual protocolo de acceso al medio pueden interferir si utilizan la misma banda de frecuencia. Este resultado pone de manifiesto la necesidad de la

realización de un estudio de compatibilidad electromagnética previo a la instalación de servicios de telemonitorización cuando pueden coexistir varias redes en el mismo entorno. Los otros dos artículos evalúan posibles interferencias entre redes GSM, Bluetooth y GPRS y dos sistemas de telemedicina. Los resultados en este caso mostraron que no hubo interferencias, sin embargo, no se puede sacar conclusiones extrapolables a otros casos ya que el tamaño muestral es muy reducido y no se han evaluado todos los casos de redes inalámbricas posibles.

3.3. Caracterización de Entornos Electromagnéticos

Sólo se han encontrado dos estudios de caracterización de entornos electromagnéticos, normas y procedimientos. La escasez de estudios respecto a este tema es evidente, ya que los dos estudios incluidos se han encontrado revisando manualmente en libros de congresos, no pudiendo encontrar nada en bases de datos electrónicas ni revistas. Las conclusiones obtenidas en dichas publicaciones son relevantes, ya que se pone de manifiesto la posibilidad de que instrumentación médica pueda tener interferencias en entornos domésticos. No siempre los campos medidos en los domicilios están por debajo del estándar ICNIRP, ni por debajo de la sensibilidad de ciertos equipos, sistemas o sensores utilizados en telemedicina.

3.4. Interferencias con Instrumentación Médica

Respecto a los estudios de interferencias de redes inalámbricas con instrumentos médicos, se ha encontrado una gran variedad de publicaciones. Sólo se han seleccionado aquellos equipos que pueden ser incluidos en sistemas de telemedicina y telemonitorización domiciliaria, y no los que se utilizan exclusivamente en hospitales. Cabe destacar los numerosos y amplios estudios sobre los marcapasos y la tecnología GSM. En el estudio realizado en [14] en el año 1998 realizan un total de 8296 pruebas, con 29 marcapasos, 5 tecnologías y 4 orientaciones de los teléfonos móviles. En la figura 4 se muestra la distribución de las interferencias ocurridas en este estudio por el tipo de tecnología.

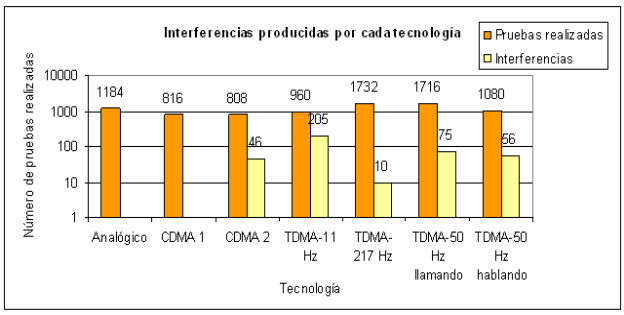


Figura 4. *Número de pruebas realizadas e interferencias encontradas por cada tecnología*

Otro de los estudios a destacar realiza pruebas con la tecnología GSM en función del año de implantación del marcapasos con el que se testea [15]. Este estudio es del año 2005, los resultados se pueden ver en la figura 5.

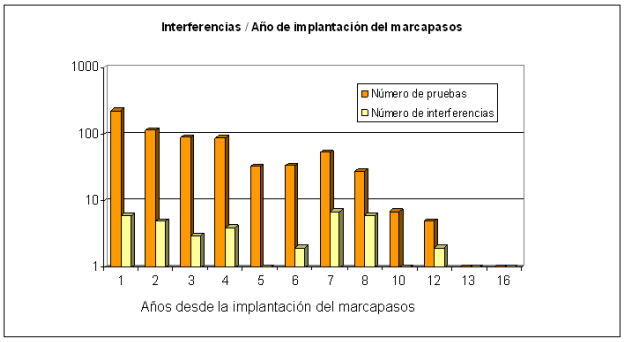


Figura 5.*Número de pruebas realizadas e interferencias encontradas por cada tecnología*

El dato global que se puede sacar de ellos es la tasa de interferencias, que oscila entre el 1.5% y 5% de las pruebas realizadas. Las interferencias más comunes surgieron en marcapasos implantados hace más de cinco años. En todos los casos, las interferencias cesan cuando se aparta el teléfono móvil del marcapasos y no suelen ser interferencias críticas, a no ser que el paciente dependa totalmente del marcapasos.

En los estudios de interferencias producidas en desfibriladores, también se observa una gran variedad de pruebas realizadas. En este caso prácticamente sólo se observan interferencias con el programador, pudiendo causar la pérdida de la transmisión. Sin embargo no se observan interferencias graves en el funcionamiento del desfibrilador implantado.

Con los demás instrumentos médicos se han documentado una gran variedad de interferencias, sin embargo no siempre se detalla el tipo de interferencia o la gravedad con la que ocurre. Cabe destacar el caso de un monitor de apnea, donde ocurrieron interferencias en los cuatro equipos probados, y en tres de ellos el daño era grave. También en los ventiladores se han observado multitud de interferencias, donde algunas son de poca importancia, como una mala lectura de la pantalla, y otras más graves como que se incremente la frecuencia o que se pare la máquina. En las bombas, la mayoría de las interferencias producidas hacen que éstas se paren.

4. Discusión y Conclusiones

El estudio realizado demuestra claramente el elevado número de publicaciones de los últimos años referentes a sistemas de telemedicina o monitorización, evaluaciones de efectividad, evaluaciones económicas, etc. tanto para sistemas cableados como inalámbricos. No hay duda que es un tema emergente debido al gran avance en las nuevas tecnologías de comunicaciones. Sin embargo, a pesar de la gran variedad de estudios encontrados, existe una carencia de publicaciones que realicen un estudio de la efectividad en las transmisiones, o que hayan estudiado las posibles interferencias del sistema de telemedicina con las tecnologías inalámbricas actualmente instaladas en los domicilios (routers inalámbricos, dispositivos PDA, bluetooth, microondas, etc). Existe una gran variedad de estudios respecto a las interferencias que redes inalámbricas, sistemas GSM/GPRS/UMTS producen en instrumentos médicos (marcapasos, desfibriladores,

bombas, etc.) pero hay ausencia de información sobre las interferencias que las redes inalámbricas pueden causar en sistemas de telemedicina o telemonitorización domiciliaria.

De los estudios encontrados sobre efectividad de transmisión se concluye que en muy pocos casos (sólo uno entre los estudios incluidos) la efectividad de la transmisión llega al 100%, existen fallos de conexión, zonas en las que la cobertura es baja, errores en la trasmisión de los paquetes y no siempre la calidad de los datos transmitidos es aceptable. Además, se ha comprobado que pueden existir interferencias entre redes, sobre todo con el aumento de dispositivos electrónicos en los domicilios, lo que requiere una minuciosa planificación de la aplicación.

Dentro de los estudios incluidos sobre interferencias en instrumentación médica hay una gran variedad de resultados obtenidos. Sin embargo, se puede observar cómo en la realidad sí que existen interferencias que han sido documentadas, que en la mayoría de los casos no son críticas, pero sí que existen evidencias de casos donde la vida del paciente podría correr peligro. Por tanto, algunas de las interferencias tendrán efectos negativos en los datos grabados, si éstos se envían posteriormente a un centro médico, y otras interferencias tendrán un efecto negativo directo sobre los pacientes, pudiendo ser críticas en algunos casos. Es por ello que se recomienda, sobre todo con el aumento de las tecnologías de comunicaciones en los domicilios, realizar un protocolo de medidas para evaluar los posibles riesgos de interferencias de estos dispositivos en entornos domésticos

Hay que mencionar la guía (todavía en borrador) propuesta por el *U.S. Food and Drug Administration,* con el nombre "*Radio-Frequency Wireless Technology in Medical Devices*". En este borrador se intenta ayudar a la industria, proveedores de sistemas o consultores en el diseño, desarrollo y evaluación de la tecnología inalámbrica de radiofrecuencia en dispositivos médicos. Referencia estándares de Estados Unidos y también internacionales y discute aspectos de la regulación de calidad de sistemas. La guía es muy completa a nivel teórico, y explica todos los aspectos que se deben tener en cuenta. Sin embargo, tampoco aquí establecen un protocolo de medidas concretas para cada tipo de dispositivo o red.

Esto pone de manifiesto la falta de estudios y recomendaciones concretas a seguir en la implantación de sistemas de biomonitorización domiciliaria que utilicen redes inalámbricas, cuando es posible que coexistan otras comunicaciones inalámbricas en el mismo domicilio o en el entorno.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto "Evaluación de sistemas de Telemedicina móvil personal" con financiación del FIS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETS) DGPY 1069/06.

Referencias

[1] J. L. Monteagudo and J. Reig, "E-health and the elderly, a new range of services?," presented at The IPTS Report, Sevilla, 2004.

[2] J. Barlow, S. Bayer, and R. Curry, "The IPTS Report," *JRC*, vol. 74, 2003.

[3] I. Korhonen, J. Parkka, and M. van Gils, "Health monitoring in the home of the future," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 22, pp. 66-73, 2003.

[4] M. Philipone, K. P. Fishkin, M. Perkowitz, D. J. Patterson, D. Fox, H. Kautz, and D. Hähnel, "Inferring Activities from Inteactions with Objects," *IEEE Pervasive Computing*, vol. 3, pp. 50-57, 2004.

[5] C. H. Salvador, M. Pascual Carrasco, M. A. Gonzalez de Mingo, A. Munoz Carrero, J. Marquez Montes, L. Sosa Martin, M. A. Cavero, I. Fernandez Lozano, and J. L. Monteagudo, "Airmed-cardio: a GSM and Internet services-based system for out-of-hospital follow-up of cardiac patients," *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, vol. 9, pp. 73-85, 2005.

[6] G. Virone, N. Noury, and J. Demongeot, "A System for Automatic Measurement of Circadian Activity Deviation in Telemedicine," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, pp. 1463-1469, 2002.

[7] "Home Telehealth. A value based Análisis for Alberta.," Health Telematics Unit, University of Calgary, December 2002.

[8] HCA, "The use of home-telehealth technology in New York," 2004.

[9] C. U. Garcia, F. G. Sigler, M. D. Duran, J. D. L. Torre, F. C. Aristizabal, S. P. Parras, R. T. Miralles, and F. Sandoval, "On practical issues about interference in telecare applications based on different wireless technologies," *Telemed J E Health*, vol. 13, pp. 519-33, 2007.

[10] "Special Issue on Wearable Technology," *IEEE Engineering on Medical Biology Magazine*, vol. 22, 2003.

[11] R. S. H. Istepanian, E. Jovanov, and Y. T. Zhang, "Guest Editorial Introduction to the Special Section on M-Health: Beyond Seamless Mobility and Global Wireless Health-Care Connectivity," *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 8, pp. 405-414, 2004.

[12] V. Ramos, "Seguridad y compatibilidad electromagnéticas en redes personales sin hilos para aplicaciones de biotelemetría," in *Instituto de Salud Carlos III - Univ. Alcalá de Henares*. Tesis Doctoral, Madrid, 2005.

[13] V. Ramos, J. García, and J. L. Monteagudo, "La gestión de frecuencias en entornos sanitarios," presented at IX Congreso Nacional de Internet, Telecomunicaciones y Movilidad, Madrid, 2004.

[14] R. E. Schlegel, F. H. Grant, S. Raman, and D. Reynolds, "Electromagnetic compatibility study of the in-vitro interaction of wireless phones with cardiac pacemakers," *Biomed Instrum Technol*, vol. 32, pp. 645-55, 1998.

[15] I. Tandogan, A. Temizhan, E. Yetkin, Y. Guray, M. Ileri, E. Duru, and A. Sasmaz, "The effects of mobile phones on pacemaker function," *Int J Cardiol*, vol. 103, pp. 51-8, 2005.

Diseño y evaluación de un sistema de Teledermatología basado en tecnologías Web

N. Lasierra[1], A. Alesanco[1], Y. Gilaberte,[2] N.Gonzalez[3] , M.A. Sanchez[4] , R.Magallón[5] , J.García[1]

[1] GTC. I3A, Universidad de Zaragoza, España, {nelia.lasierra,alesanco,jogarmo}@unizar.es

[2] Sección de Dermatología. Hospital San Jorge, Huesca, España, ygilaberte@salud.aragon.es

[3] Centro de Salud Torreramona, Zaragoza, España, mngonzalezv@salud.aragon.es

[4] Centro de Salud Canal Imperial, Zaragoza, España, mascalavera62@hotmail.com

[5] Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España, rmagallon@salud.aragon.es

Resumen

En este artículo se presenta el diseño y la evaluación de un entorno web orientado a la aplicación de un servicio de teledermatología. Los médicos de atención primaria, a través del sistema, envían imágenes clínicas e información relativa a la historia clínica del paciente junto con el motivo de la consulta al especialista dermatólogo, quien valora las pruebas enviadas y ofrece una primera orientación diagnóstica. El sistema desarrollado proporciona un entorno de comunicaciones seguro que garantiza la confidencialidad e integridad de los datos intercambiados. Tras realizar la evaluación técnica del sistema y encontrarse actualmente en marcha la evaluación clínica, los primeros resultados obtenidos reflejan un alto grado de aceptabilidad del sistema tanto en los pacientes como en los profesionales sanitarios participantes y apuntan a una mejora en el acceso a la atención sanitaria dermatológica.

1. Introducción

La aplicación de las nuevas tecnologías en favor de la medicina es, a día de hoy, una solución atractiva ante el incremento actual de la demanda de atención sanitaria, consecuencia tanto del aumento de la población como del progresivo envejecimiento de la misma .Este hecho que muchas veces conlleva al desbordamiento de los servicios públicos de salud y que además propicia un incremento en el gasto dedicado a la atención sanitaria, impulsa la necesidad de diseñar y desarrollar servicios de telemedicina que permitan tanto disminuir estos costes, como agilizar el acceso a los servicios de salud. De la misma forma, y con el objetivo de facilitar y agilizar la prestación de servicios sanitarios a personas con enfermedades en la piel, nace la Teledermatología. Este es un ámbito de gran interés y amplia expansión en el campo de la e-Salud, ya que, por ejemplo, en algunos casos de cáncer de piel, un diagnóstico precoz aceleraría la aplicación del tratamiento adecuado evitando así un empeoramiento de la enfermedad del paciente. Teniendo en cuenta que en la comunidad de Aragón el tiempo de espera medio entre la primera visita al centro de salud y la visita al especialista es de aproximadamente 60 días, la utilización de una aplicación de teledermatología con la que se consigue reducir a una semana el tiempo requerido hasta la obtención de una primera impresión diagnóstica, permitirá agilizar el acceso a la atención dermatológica y orientar los casos urgentes. Además, en zonas como Aragón, en las que existe una gran dispersión de la población, las visitas al especialista suponen para pacientes y familiares un coste en tiempo, desplazamientos y días de trabajo perdidos, por lo que, una solución de estas características evitaría las pérdidas en situaciones no necesarias. Teniendo en cuenta estos factores y la demanda que plantea la sociedad actual, el estudio y diseño de un sistema de estas características es, sin duda, una apuesta de gran interés y relevancia social.

Actualmente existen dos propuestas para la aplicación de Teledermatología [1]. La primera de ellas se basa en la realización de consultas a través de sistemas de videoconferencia. Estos sistemas presentan la ventaja de permitir un contacto "*face to face*" con el especialista, pero el coste de los equipos de videoconferencia y los requerimientos necesarios para obtener una transmisión de imágenes de alta calidad, favorecen la búsqueda de otras alternativas. Consecuencia de ello, surge la utilización de sistemas *store and forward* [2]. Este tipo de sistemas, se basa en el envío (a través de Internet) de informes asociados a consultas (siendo estos, en algunas ocasiones, información insuficiente para valorar al paciente). Además, muchos de estos sistemas hacen uso del correo electrónico para la aplicación del servicio de teledermatología quedando comprometida la seguridad de los datos médicos enviados.

En este proyecto de teledermatología, basándonos en las técnicas *store and forward*, se ha desarrollado un entorno web, que cumpliendo con todos los estándares de seguridad en el envío de información médica por la red, provee la información e imágenes necesarias para valorar la enfermedad del paciente. El objetivo que se persigue es la creación de un escenario de comunicación entre los centros de atención primaria y los dermatólogos que permita la obtención de una primera orientación diagnóstica por parte del especialista en un periodo de tiempo inferior a una semana que aconseje o no una posterior visita al mismo. Gracias a la creación de un grupo multidisciplinar, formado por personal sanitario y personal técnico se consigue que los objetivos de desarrollo y evaluación del sistema estén enfocados a maximizar los beneficios en el área de salud bajo un soporte técnico que avala su viabilidad y efectividad.

2. Arquitectura del Sistema

En la figura 1 se muestra el esquema de la arquitectura del sistema. En el centro de control técnico se encuentra el servidor WEB que contiene la aplicación de teledermatología. Los médicos de atención primaria se conectan, mediante un navegador web, al servidor para realizar las consultas, adjuntar las pruebas médicas y enviarlas al dermatólogo correspondiente. De la misma forma, cada vez que este último recibe el aviso de las nuevas consultas realizadas se conecta al servidor para valorar y enviar un diagnóstico al médico de atención primaria en base a la información proporcionada por este. Las diferentes partes del sistema son explicadas en los siguientes apartados.

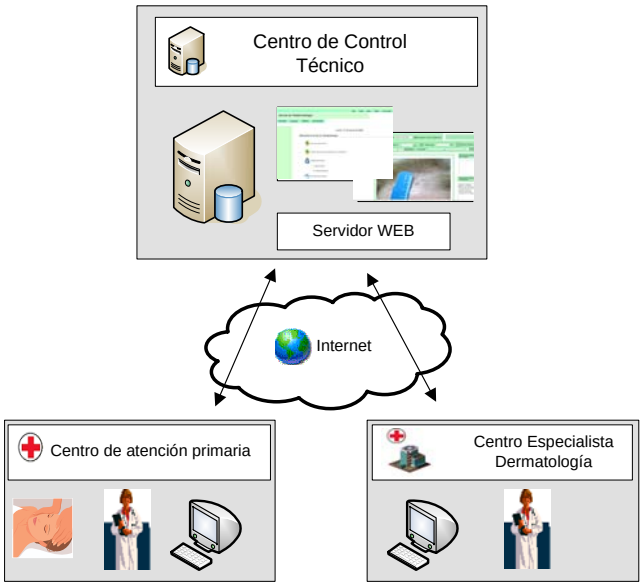


***Figura 1**. Esquema general de la arquitectura del sistema*

2.1. Adquisición y envío de imágenes

Cada vez que el médico de atención primaria realiza una nueva asistencia debe registrar primero al paciente en la base de datos del sistema (si no lo está ya), y crear una nueva hoja de consulta en la que además de incluir las razones del motivo de la misma se adjuntan las imágenes médicas y observaciones necesarias. Puesto que gran parte de la información que utiliza el especialista para emitir un diagnóstico se extrae de las imágenes clínicas enviadas, es de gran importancia que estas sean de alta calidad. Por ello, las cámaras utilizadas deben cumplir con una serie de características para la captación de imágenes dermatológicas detalladas en estudios de imagen médica (resolución mínima de 4-5Mpx, zoom óptico de 3x, permitir la utilización del modo Macro, flash, configuración ISO entre 80 y 100 y obtener imágenes con resolución mínima 1600x1200). Además, para la captación de las mismas se seguirá un protocolo elaborado por la Asociación Americana de Telemedicina (ATA) para la realización de imágenes fotográficas utilizadas en sistemas *store and forward* de teledermatología [3].

La tecnología de programación web utilizada se basa en la utilización de servlets y JSP (Java Server Pages). Esta es una tecnología Java que permite generar contenido dinámico para web en forma de páginas HTML. En concreto, se utiliza el framework Apache Jakarta Struts que ofrece un potente marco de programación basado en el modelo de diseño MVC (Model-View-Controller). Este modelo separa las partes lógica de la aplicación, presentación y procesado de las peticiones, lo que facilita la extensión de la aplicación en el futuro. El motor de base de datos escogido es MySQL, utilizando un driver JDBC para proporcionar conectividad con las aplicaciones desarrolladas en Java. Visualización de imágenes y envío del diagnóstico

En una consulta teledermatológica, el envío de imágenes de alta calidad es determinante para proporcionar al dermatólogo una prueba que permita reproducir de la forma más exacta posible la realidad. Introducir una herramienta de visualización de imágenes en el sistema, es por tanto, algo esencial que permitirá al especialista extraer la mayor cantidad de información útil de las imágenes adjuntadas a las consultas. En este proyecto, se ha desarrollado una herramienta de visualización Flash que aparece totalmente integrada en las páginas de consulta. De esta forma, el dermatólogo puede examinar la información aportada por el médico de atención primaria a la vez que evalúa las imágenes asociadas a ella. Para cada una de las consultas, en la parte izquierda del visualizador se muestra la galería de imágenes asociadas a la misma, permitiendo seleccionar en cada momento la imagen a mostrar en la parte central del visualizador.

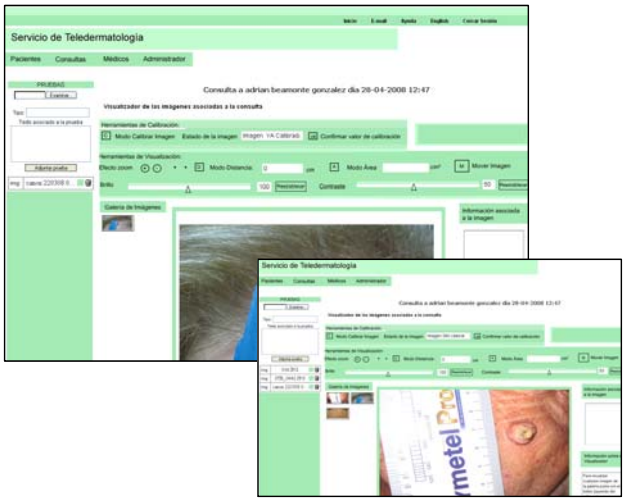


***Figura 2**. Visualizador de imágenes*

La figura 2 muestra el visualizador desarrollado. Este proporciona herramientas de zoom, cálculo de distancias y áreas, ajustes de brillo y contraste y calibración de imagen. Una vez valorada la información disponible en la web, el dermatólogo enviará el diagnóstico al médico de atención primaria, quien recibirá, además de un correo de aviso, una nueva entrada en su bandeja de consultas revisadas por el especialista del servicio de teledermatología. Los diagnósticos emitidos por el dermatólogo se realizarán de acuerdo a los códigos oficiales sobre diagnósticos CIE-9 facilitando de esta forma, además de su comprensión la posible integración de la información del sistema en la historia clínica del paciente [4]. Puesto que los hospitales

en los que está siendo evaluada la aplicación no disponen todavía de la historia clínica electrónica, se utiliza una base de datos de pacientes desarrollada para el proyecto piloto. En un futuro se espera que esta sea integrada en los sistemas de información de los hospitales participantes.

2.2. Seguridad

Puesto que los datos sanitarios son de carácter personal, el tratamiento de los mismos queda bajo el ámbito de la protección de la LOPD (ley orgánica de protección de datos de carácter personal). Además, por ser considerados como datos de nivel alto, cualquier fichero que contenga datos de salud debe cumplir con las medidas de seguridad asociadas a este nivel (artículo 20 y ss del Real Decreto 994/1999), cumpliendo de esta forma con las medidas de seguridad establecidas para los niveles básico, medio y alto. Atendiendo a las especificaciones detalladas en las leyes y decretos mencionados, el sistema de teledermatología desarrollado cuenta con los siguientes aspectos: diferentes vistas del sistema que permiten ofrecer acceso diferenciado al mismo en función del rol del usuario, hojas de consentimiento informado firmadas por los pacientes que aceptan participar en el proyecto, fichero de los usuarios registrados y permisos correspondientes, registro de fecha, hora, dirección IP, permisos y acciones de los usuarios que acceden a la aplicación, sistema de backup de la base de datos y pruebas médicas que se activa dos veces al día y permite disponer de copias de respaldo y recuperación de la información almacenada, utilización del protocolo SSL para la transmisión de datos que aporta confidencialidad e integridad en los datos enviados por la red y utilización de acceso al sistema por certificados RSA cliente.

3. Evaluación del sistema

El objetivo que persigue la evaluación de este sistema de telemedicina es obtener indicadores de la accesibilidad, satisfacción, relación efectividad-coste y calidad diagnóstica obtenida derivada de la implantación del sistema propuesto, con el fin de conseguir pruebas científicas que mejoren, y/o aconsejen o no la adopción de esta solución en un entorno real [5]. Esta evaluación se plantea como una herramienta para obtener resultados parciales que permitan una realimentación en el proceso de implantación. La evaluación ha sido dividida en tres fases: fase 1: evaluación técnica, fase 2: evaluación clínica y fase 3: evaluación de la implantación del servicio de teledermatología sobre un entorno real. El éxito de la implantación de manera efectiva y continuada de este servicio reside por una parte en la motivación de los facultativos participantes y por otra en realizar un exhaustivo proceso de evaluación que permita demostrar la efectividad y utilidad del sistema de telemedicina.

Durante la primera fase se evalúa más a fondo la viabilidad técnica del sistema, siendo el objetivo de la misma determinar la eficiencia y usabilidad del software desarrollado para incentivar un proceso de realimentación y favorecer su mejora. Una vez finalizada esta primera fase, se inicia la evaluación clínica del sistema. El objetivo de esta fase es determinar la concordancia y exactitud diagnóstica del sistema de teledermatología en función de diferentes enfermedades del paciente y otros factores. Para ello, se realiza un estudio en el que se compara el diagnóstico obtenido con telemedicina con el Gold Standard. Este estudio consiste en realizar una primera consulta por teledermatología y una segunda consulta por el método tradicional con el mismo especialista que realizó la primera a través del sistema de telemedicina siendo el tiempo entre ambas consultas el menor posible. Por último, en rasgos generales, los objetivos que se pretenden conseguir durante la tercera fase de evaluación del sistema, con el fin de favorecer un proceso de continua mejora del sistema, son los siguientes:

- Determinar el grado de satisfacción de los pacientes y personal sanitario ante la utilización de técnicas de telemedicina.
- Determinar las mejoras obtenidas con la introducción del sistema de telemedicina (ahorro en tiempo y costes tanto directos como indirectos).

Para llevar a cabo la primera y tercera fase de la evaluación se han diseñado cuestionarios de valoración general dedicados a pacientes y profesionales, fichas de consulta y mantenido reuniones periódicas con los profesionales sanitarios implicados en el desarrollo del proyecto. En estas fichas y cuestionarios se pregunta de manera general a los pacientes la valoración del sistema, la comodidad, el tiempo invertido hasta obtener el diagnóstico, costes ahorrados en desplazamientos, y a los profesionales sanitarios además de la valoración general del sistema, aspectos de efectividad técnica de la aplicación y cuestiones acerca de la utilidad real del sistema.

4. Resultados y discusión

Desde el comienzo se ha trabajado en estrecha colaboración y coordinación con el personal sanitario que participa en el proyecto, de forma que el diseño y desarrollo de las herramientas de la aplicación de teledermatología están enfocados a ser utilizadas por un usuario de perfil médico. La primera fase de evaluación del sistema, la evaluación técnica, ha sido realizada durante 4 meses con la participación de 3 médicos de atención primaria y una dermatóloga. Esta evaluación ha permitido introducir las mejoras necesarias para facilitar el manejo y la utilidad de la aplicación. Además, gracias a esta primera fase de evaluación, se han podido determinar de forma más exacta las necesidades que plantea una consulta dermatológica, adaptando por ello tanto las herramientas desarrolladas como la información relativa al paciente que se muestra en cada consulta.

Aunque es en la tercera fase cuando se espera obtener resultados de satisfacción en pacientes y profesionales sanitarios, durante estos primeros meses de trabajo se han repartido encuestas entre los participantes para recoger las primeras impresiones acerca del sistema de teledermatología, obteniendo resultados de alta satisfacción tanto en los pacientes como profesionales sanitarios. A pesar de que estos resultados son muy preliminares, puesto que en el corto periodo de tiempo en el que se ha probado el sistema sólo han sido encuestados 8 pacientes, todos los

indicadores apuntan a obtener un grado alto de éxito en la implantación del servicio de teledermatología. Todos los pacientes valoran de forma positiva el hecho de obtener un diagnóstico de forma rápida por parte del especialista y tan sólo 1 de los 8 pacientes valora de forma negativa que esto no implique un encuentro personal con el mismo. El 88% se sintió cómodo con el proceso de la consulta y este mismo porcentaje de gente volvería a utilizar el sistema de teledermatología en otra ocasión además de no estar preocupados por la falta de intimidad que pueda suponer enviar sus datos a través de la red. Además, un 62.5% de los pacientes considera ahorraría costes al evitar el desplazamiento hasta la consulta del especialista.

Tanto las médicos de atención primaria como la dermatóloga, coinciden en que el sistema es fácil de usar (invirtiendo una media de una hora para el aprendizaje de su utilización) e intuitivo y que además el servicio de teledermatología se ajusta a las necesidades plateadas que se querían solucionar. Afirman que los escasos fallos técnicos se produjeron al inicio de la puesta en marcha y que en ningún momento afectaron al acto médico. Todas coinciden en que el sistema de teledermatología es efectivo para casos urgentes, y que aconsejarían su adopción sobre un entorno de salud de forma permanente ya que existe un alto grado de satisfacción por la utilización del sistema. A diferencia de los escasos cambios organizativos que implica la puesta en marcha del sistema para las médicos de atención primaria, la adopción de este sistema de teledermatología de forma permanente, supondría cambios organizativos de agenda considerables para la dermatóloga.

La dermatóloga considera además que, a pesar de que las cámaras adquiridas cumplen los requerimientos necesarios, conseguir la captación de imágenes de alta calidad diagnóstica es complicado y en algunas ocasiones no es posible, por ello, emitir un diagnóstico con total seguridad. Por lo tanto, se va a plantear la realización de cursos de formación para la captación de imágenes médicas y la adquisición de dermatoscopios que permitirán una mejor aproximación diagnóstica en las lesiones pigmentadas.

Se estima que la aplicación del servicio de teledermatología ahorrará costes en desplazamientos a los pacientes (sobre todo a aquellos que tengan que desplazarse desde fuera de Zaragoza) y pérdidas de días de trabajo, implicando para los centros de Salud que participen en el proyecto (y que ya posean de una conexión a Internet) un desembolso inicial mínimo.

Actualmente se está llevando a cabo la evaluación clínica del sistema. Para la realización de este estudio se cuenta con la colaboración de un mayor número de dermatólogos y médicos de atención primaria de forma que vamos a poder obtener así, además de los resultados de concordancia diagnóstica, indicadores de variabilidad intraobservador e interobservador.

5. Conclusiones

En este artículo se ha presentado un entorno WEB para la aplicación de un servicio de teledermatología que favorecerá la comunicación entre atención primaria y especializada, permitiendo el intercambio de datos e imágenes clínicas a través de la red de forma que se garantiza la confidencialidad e integridad de los mismos. Tras los primeros meses de evaluación del sistema se han obtenido resultados muy positivos entre los pacientes y profesionales sanitarios que han participado en el proyecto. El sistema se ajusta a las necesidades planteadas, permitiendo mejorar el acceso a la atención dermatológica e implicando escasos costes y cambios organizativos para los centros de salud. La alta aceptabilidad del sistema obtenida entre los pacientes (quienes se han sentido cómodos durante el proceso de consulta y además han reducido costes) y entre los profesionales sanitarios, que apoyan y aconsejan la utilización del sistema, indica un alto grado de éxito en la implantación futura de este sistema de teledermatología sobre un entorno real.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los proyectos TSI2007-65219-C02-01 de *Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología* (CICYT) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), PET2006-0579 del *Programa de Estímulo de Transferencia de Resultados de Investigación* (PETRI).

Referencias

[1] D.J.Eedy, R.Wootton. Teledermatology: a review. *British Journal of Dermatology* vol 144, 2001, pp 696-707.

[2] G.Rudeappa, C.Rangachari. Store and Forward teledermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* vol 73, issue 1, 2007.

[3] Página web de la Asociación Americana de Telemedicina (sección de teledermatología). http://www.atmeda.org/icot/sigtelederm.htm

[4] Página web sobre diagnósticos CIE-9. http://www.msc.es/estadEstudios/ecie9mc/webcie9mc/webcie9mc.htm

[5] Universidad Politécnica de Madrid (Grupo de Bioingeniería y Telemedicina). Bases metodológicas para evaluar la viabilidad y el impacto de proyectos de telemedicina. 2001(ISBN 92 75 32363 1).

Plataforma Virtual de Salud: una herramienta para el desarrollo del turismo médico

D. Martínez Cuadra[1], P. Ferriol Monserrat[1], F. Tous Llull[1], M. Cabrer González[2], M. Prats Amador[1]

[1]Fundació IBIT, Palma de Mallorca, España, {dmartinez, pferriol, xtous, mprats}@ibit.org

[2]IRC Consulting, Palma de Mallorca, España, mcg@ircconsulting.eu

Resumen

Este artículo presenta una visión general de la Plataforma Virtual de Salud (PVS), un enfoque alternativo para la creación de un sistema basado en el uso del PHR en el ámbito del turismo médico o de salud. La plataforma descrita pretende integrarse con los sistemas de información sanitarios, de manera que resulte una herramienta útil y ventajosa tanto para el paciente-turista como el profesional sanitario. Asimismo, se analizan los diferentes casos de uso, que muestran las diversas aplicaciones de la plataforma y los beneficios potenciales que aporta al entorno del turismo médico o de salud.

1. Introducción

El turismo médico o de salud se ha incrementado significativamente durante los últimos años. Así, un alto número de pacientes se han desplazado de sus países de origen a otros lugares para recibir asistencia médica, principalmente motivados por tres factores:

- El coste económico de los procedimientos es mucho más asequible que en sus países de origen. Algunos de los más solicitados se engloban en los campos de la odontología, ortopedia, cardiología, oftalmología y estética.
- Evitar las largas listas de espera que existen en sus países de origen. Por ejemplo, en Gran Bretaña, un paciente puede llegar a esperar más de un año para que se le coloque una prótesis de cadera [1].
- Los destinos típicamente turísticos les permiten pasar unas agradables vacaciones de recuperación post-procedimiento, disfrutando del clima, la calidad de las instalaciones turísticas, la oferta complementaria, etc.

En la actualidad, existen diversas compañías, como Health Tourism India [2] o PlacidWay [3], que ofrecen paquetes de turismo médico o de salud, que incluyen los desplazamientos, el procedimiento y la estancia, especialmente en países asiáticos como la India, Tailandia y Singapur (tres de los destinos de turismo médico más importantes a nivel mundial) u otros lugares como Oriente Medio o Sudamérica.

En este escenario, surge la necesidad de interoperar y utilizar estándares y herramientas de comunicación entre los diferentes sistemas informáticos del sector sanitario a nivel internacional, de manera que se pueda facilitar y garantizar la continuidad asistencial del paciente-turista entre su país de origen y el país donde es tratado.

Las Illes Balears son un destino turístico de primer nivel que apuesta constantemente por la innovación turística con el objeto de mantener su prestigio, atraer el turismo de calidad y fomentar la desestacionalización de la temporada turística.

De esta manera, aprovechando la experiencia e infraestructura turística de nuestra región, la Plataforma Virtual de Salud (PVS) ha de permitir evaluar la viabilidad técnica, económica y social de este tipo de herramientas a la hora de ampliar la oferta turística.

2. Estado del arte

La Plataforma Virtual de Salud (PVS) se basa en la utilización de un Personal Health Record (PHR) [4] para almacenar la información médica del paciente. A diferencia de los Electronic Health Record (EHR) [5], donde la información la introduce y gestiona personal sanitario autorizado, los datos almacenados en un PHR son gestionados por el propio paciente. Un PHR está diseñado para ser utilizado por el paciente permitiendo guardar, además de la información médica, datos referentes a los hábitos alimentarios, la práctica de ejercicio u otra información que tal vez su médico desconozca.

El interés de la población por conocer y gestionar su información sanitaria, así como los menores requisitos de interoperabilidad y la simplicidad tecnológica de los PHR frente a los EHR, han hecho que cada vez se estén utilizando y desarrollando más sistemas basados en el uso del PHR.

Actualmente, son varios los proyectos que han comenzado a dar los primeros pasos en el campo de la utilización de los PHR. Uno de ellos es el Traveler's Electronic Health Summary Template (TET) [6], que propone un sistema estandarizado de PHR, con capacidad de almacenamiento en dispositivos portátiles, diseñado para alcanzar la interoperabilidad entre los diferentes sistemas sanitarios de los países pertenecientes a la Cooperación Económica del Asia-Pacífico (APEC).

Recientemente, la organización para el desarrollo de estándares sanitarios HL7 (Health Level Seven) [7] ha publicado el borrador de un modelo funcional estándar de PHR [8], definiendo las funcionalidades y pautas de

interoperabilidad que un PHR debe contemplar. Asimismo, la iniciativa IHE (Integrating the Healthcare Enterprise) [9] incluye entre sus perfiles de integración el XPHR (Exchange of Personal Health Record Content), que define los estándares a utilizar para gestionar el intercambio de información entre los sistemas PHR utilizados por los pacientes y los EHR utilizados en los centros sanitarios.

Desde un punto de vista más comercial, existen sistemas, no orientados específicamente al turismo sanitario, que ofrecen al paciente medios para crear y mantener su propio PHR, como son MedKey [10] o CapMed [11]. Estas herramientas permiten, además, el almacenamiento del PHR en dispositivos portátiles, como USBs o memorias Flash. También se encuentran HealthVault [12] de Microsoft o los sistemas más recientes como miVitals [13] y el nuevo servicio de Google orientado a la salud (Google Health) [14], que, entre otras funcionalidades, incluye la del PHR.

Además, existen diversas herramientas de la Web 2.0 relacionadas con la salud como PatientsLikeMe [15] o Patient Opinion [16], que permiten compartir experiencias personales en cuanto a enfermedades y centros sanitarios, respectivamente. Este tipo de redes sociales está logrando captar el interés del paciente en el uso de las nuevas tecnologías para mejorar su calidad de vida.

A pesar de todo, hoy en día el uso del PHR es relativamente bajo debido, principalmente, a la desconfianza que aun existe por parte del paciente respecto a la privacidad y seguridad de este tipo de sistemas y la creencia en su dificultad de uso [17].

Por otra parte, algunos médicos muestran desconfianza respecto a la información insertada por el paciente o temen encontrarse con un exceso de información que les entorpezca, en lugar de facilitarles, su trabajo [17]. Además, en algunos casos, existe cierta reticencia a almacenar la información en formato electrónico por temor a su pérdida.

3. Descripción de la Plataforma

La PVS está diseñada para ser una plataforma sencilla y fácil de utilizar, cuya información contenida sea comprensible por el paciente.

Como puede apreciarse en la figura 1, la plataforma está compuesta por dos módulos:

- El PHR, que contiene información médica básica y relevante del paciente-turista (diagnósticos, medicación, alergias, etc.) codificada en terminología SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms).
- El módulo de Teleconsulta, que permite al personal sanitario citar y consultar a un paciente, solicitar una segunda opinión o remitirle a un especialista. A través de este módulo, es posible también intercambiar información con otros sistemas incluyendo imágenes y vídeos codificados en formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine).

Es de vital importancia que los datos almacenados en el PHR estén actualizados y puedan interoperarse con otros sistemas de información. En este sentido, además de la utilización de mensajería HL7, se ha optado por la utilización de los estándares SNOMED y DICOM.

SNOMED es una colección de terminología médica procesable y sistemáticamente organizada, que cubre la mayoría de áreas de información clínica, como enfermedades, hallazgos, procedimientos, microorganismos, fármacos, etc. [18] La utilización de esta terminología permite al usuario leer y añadir información en su propio idioma, ya que el estándar se encarga de llevar a cabo la traducción apropiada y almacenar los datos codificados. Además, SNOMED contiene gran cantidad de sinónimos que facilitan al paciente-turista, generalmente poco familiarizado con la terminología médica, la inserción de datos en su PHR.

Por otra parte, DICOM es un estándar ampliamente difundido y utilizado para manipular, almacenar, imprimir y transmitir información en imágenes médicas [19] que facilita el intercambio e integración de estas imágenes entre diferentes sistemas de información

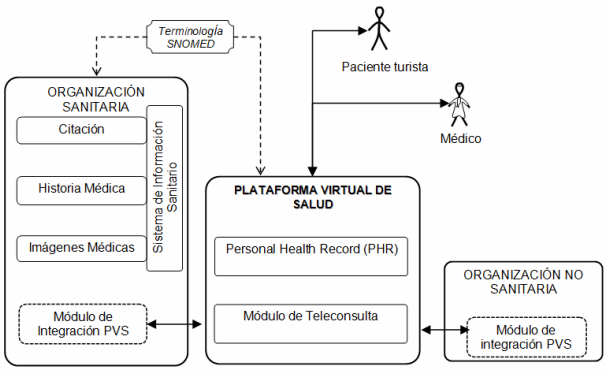


Figura 1. *Arquitectura de la Plataforma Virtual de Salud (PVS)*

La plataforma puede comunicarse con los sistemas de información propios de organizaciones tanto sanitarias (hospitales, clínicas privadas, centros de salud, etc.) como no sanitarias (hoteles, centros vacacionales, puertos deportivos, etc.) mediante los módulos de Integración.

La PVS nace con vocación de ser un entorno que ayude a compartir y traducir la información básica de salud entre pacientes de diferentes lugares. No pretende cubrir la funcionalidad de un HIS (Hospital Information System) o HCE (Historia Clínica Electrónica) completo, sino apoyar el proceso de intercambio entre sistemas actuando de enlace.

En este sentido la plataforma está basada en los estándares internacionales de interoperabilidad ya comentados (SNOMED, HL7 y DICOM) de forma que se pueda interoperar con cualquier HIS o HCE del mercado. La PVS dispone de componentes y tecnología para garantizar dicha interoperabilidad:

- Para la integración de imagen médica se utiliza la tecnología MIO de C2C [20].
- Para el intercambio de mensajería HL7 se dispone de un sistema de mensajería embebido.
- Para la realización de teleconsultas se utilizan los servicios de la plataforma web MDPIXX.com [21] de intercambio de casos clínicos, imágenes y vídeos.

Aunque actualmente la plataforma se integra con el sistema de gestión de consultas médicas MEDAS de C2C, la PVC ha sido diseñada para poder ser integrada con cualquier otro sistema.

Finalmente, el paciente-turista, así como el personal sanitario u otros usuarios autorizados, accede a la plataforma a través de un portal web centralizado accesible desde Internet. Además, puede almacenar y trasladar sus datos médicos más importantes en dispositivos portátiles como USB o tarjetas de memoria, para el caso de que sufra algún contratiempo y deba ser atendido de urgencia en un centro sin acceso a Internet.

A continuación se describe un ejemplo típico de utilización de la plataforma:

- Un paciente-turista, que va a someterse a un procedimiento médico en un destino turístico, contacta con un centro sanitario a través de la plataforma y acuerda una teleconsulta.
- El paciente-turista, o su médico en el país de origen, introduce en el PHR información médica relativa a su procedimiento (análisis, pruebas preoperatorias, imágenes médicas, etc.)
- El personal sanitario que va a atender al paciente-turista en su destino accede a la información del PHR para preparar el procedimiento y visita al paciente-turista a través de una teleconsulta.
- El paciente-turista viaja al destino y es sometido al procedimiento.
- El paciente-turista, o el personal sanitario que lo ha atendido, introduce toda la información médica relativa al procedimiento en el PHR. Esta información médica generada queda a disposición del paciente-turista o su médico en su país de origen para futuras consultas o procedimientos.
- El paciente-turista regresa a su país.

4. Casos de uso

La principal fuente de innovación de la PVS no reside tanto en la tecnología utilizada como en su aplicación al turismo médico o de salud. En este sentido, se describen tres casos de uso a partir de los que desarrollar posibles modelos de negocio basados en la utilización de la plataforma.

4.1. Asistencia sanitaria completa

Independientemente del turismo de salud, frente a la creciente competitividad entre destinos turísticos, la utilización de la PVS puede ofrecerse como un distintivo de calidad o valor añadido para un destino.

En este caso, el turista podría incluir como parte del paquete turístico que contrate para sus vacaciones la utilización del PHR de la plataforma. En el PHR, el turista almacenaría la información relativa a su salud que podría ser de utilidad en caso de sufrir algún contratiempo o accidente.

Los centros sanitarios del destino turístico estarían adscritos a la plataforma, de manera que, en caso de atender a un turista usuario de la PVS, podrían acceder a información vital para su procedimiento y posterior recuperación.

Este modelo facilitará la movilidad y la cobertura sanitaria internacional de los turistas.

4.2. Turismo de salud

Este caso es el más común, el que más se ajusta a la realidad actual del turismo de salud y hacia el cual se orienta en primera instancia la plataforma.

Este modelo de negocio permitiría fomentar el turismo de salud en un destino turístico con los beneficios que ello conlleva.

Desde su país de origen, el paciente-turista concierta una estancia y procedimiento médico de primera calidad que, de otra forma, en su país le resultarían excesivamente costosos.

La plataforma posibilitaría la comunicación entre el paciente-turista y el personal sanitario del destino turístico, así como el almacenamiento de la información generada antes, durante y después del procedimiento.

Los centros sanitarios y la oferta complementaria del destino turístico verían incrementado su volumen de negocio, contribuyendo al crecimiento económico de la región.

4.3. Estancias de salud en los destinos turísticos

Este caso ofrece al paciente-turista la posibilidad de recuperarse de un procedimiento médico aprovechando las condiciones climatológicas o infraestructuras de un destino turístico.

El modelo basado en este caso de uso está orientado al paciente-turista que sufra alguna dolencia o se haya sometido a algún procedimiento en su país que requiera de unas condiciones climatológicas, medioambientales o de relajación particulares para una adecuada recuperación.

El paciente-turista se alojaría en un centro turístico especializado adscrito a la PVS, a través de la cual sería periódicamente monitorizado y visitado a distancia. El centro turístico debería disponer de personal capacitado para atender correctamente al paciente-turista y formado en el correcto uso de la plataforma.

De esta forma los centros turísticos podrían ampliar su oferta de servicios, atrayendo turismo de calidad y

contribuyendo a la desestacionalización de la temporada turística.

5. Beneficios esperados

Con el desarrollo de la Plataforma Virtual de Salud presentada se prevén obtener los siguientes beneficios:

- Facilitar el acceso de los pacientes a procedimientos médicos de calidad a unos costes económicos razonables.
- Contribuir a la continuidad asistencial, favoreciendo la cobertura sanitaria de los pacientes en cualquier parte del mundo.
- Contribuir al crecimiento económico de los destinos turísticos, impulsando la creación de nuevos modelos de negocio relacionados con el turismo médico.
- Diversificar la oferta turística y promocionar el turismo de calidad en los destinos turísticos.
- Contribuir a la desestacionalización turística y a la creación de nuevos servicios turísticos de valor añadido.
- Promover e incrementar el uso del PHR y explotar sus capacidades de interoperabilidad con sistemas EHR.
- Promocionar el uso de las Nuevas Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (NTIC) para la mejora de la calidad de vida de los pacientes y su movilidad internacional.

6. Resultados y futuros trabajos

Dentro de la línea de investigación iniciada, aprovechando los resultados conseguidos, está previsto trabajar en los siguientes temas:

- Establecer colaboraciones a nivel nacional o internacional para el desarrollo de un proyecto a mayor escala.
- Investigar y evaluar la viabilidad y sostenibilidad de otros modelos de negocio.
- Investigar para generar nuevos conocimientos sobre el PHR y en sus posibles usos.
- Interoperar la plataforma desarrollada con el sistema sanitario público balear a través del proyecto Historia de Salud Electrónica desarrollado por el Servei de Salut de les Illes Balears (ib-Salut) [22].

7. Agradecimientos

Este trabajo forma parte del programa regional SAITUR (Sistema de Apoyo a la Innovación Turística en las Islas Baleares), subvencionado por la Direcció General de Recerca, Desenvolupament Tecnològic i Innovació de les Illes Balears, en el marco de las convocatorias de Acciones Innovadoras de la Comisión Europea, cofinanciado en un 50% por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Referencias

[1] Hutchinson B. Medical tourism growing worldwide. *UDaily* 2006.

[2] Página web de Health Tourism India. http://www.health-tourism-india.com (Consultada: Mayo 2008).

[3] Página web de PlacidWay. http://www.placidway.com (Consultada: Mayo 2008).

[4] Personal Health Record (PHR) en Wikipedia (inglés). http://en.wikipedia.org/wiki/Personal_health_record (Consultada: Mayo 2008).

[5] Electronic Health Record (EHR) en Wikipedia (inglés). http://en.wikipedia.org/wiki/Electronic_health_record (Consultada: Mayo 2008).

[6] Página web de Traveler's Electronic Health Summary Template. http://www.medinfo.org.tw/TET (Consultada: Marzo 2008).

[7] Página web de Health Level Seven (HL7). http://www.hl7.org (Consultada: Mayo 2008).

[8] Modelo funcional estándar de PHR de Health Level Seven (HL7). http://www.hl7.org/Library/Committees/ehr/EHR%5FPHR SFM%5FR1%5FD1%5F2007NOV%20files%2Ezip (Consultada: Mayo 2008).

[9] Página web de Integrating the Healthcare Enterprise (IHE). http://www.ihe-e.org (Consultada: Mayo 2008).

[10] Página web de MedKey. http://www.medkey.com (Consultada: Mayo 2008).

[11] Página web de CapMed. http://www.capmed.com (Consultada: Mayo 2008).

[12] Página web de HealthVault. http://www.healthvault.com (Consultada: Mayo 2008).

[13] Página web de miVitals. http://www.mivitals.com (Consultada: Mayo 2008).

[14] Página web de Google Health. http://www.google.es/health (Consultada: Mayo 2008).

[15] Página web de PatientsLikeMe. http://www.patientslikeme.com (Consultada: Mayo 2008).

[16] Página web de Patient Opinion. http://www.patientopinion.org.uk (Consultada: Mayo 2008).

[17] Tang P, Ash J, Bates D, Overhage J, Sands D. Personal Health Records: Definitions, Benefits, and Strategies for overcoming Barriers to Adoption. *American Medical Informatics Association* 2006 (13:121-126).

[18] Página web de Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms (SNOMED). http://www.ihtsdo.org/our-standards/snomed-ct (Consultada: Mayo 2008).

[19] Página web de Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). http://medical.nema.org (Consultada: Mayo 2008).

[20] Página web de C2C Consultoría TSIS. http://www.c2ctsis.com (Consultada: Agosto 2008).

[21] Página web de MDPIXX Portal. http://mdpixx.com (Consultada: Agosto 2008).

[22] Página web del ib-Salut. http://ib-salut.caib.es (Consultada: Mayo 2008).

Implantación y evaluación de un servicio de tele-electroencefalografía en tiempo real

N. Lasierra[1], C. Campos[2], E. Caudevilla[3], A. Alesanco[1], J. Fernández[1], G. Palacios[3], J. García[1]

[1] GTC. I3A. Universidad de Zaragoza, España, {nelia.lasierra,alesanco,navajas,jogarmo}@unizar.es

[2] Sección de Neurofisiología. Hospital San Pedro, Logroño, España, mccampos@riojasalud.es

[3] Fundación Hospital de Calahorra, España,{emcaudevilla, gpalacios} @fhcalahorra.com

Resumen

En este artículo se presenta el desarrollo e implantación de un nuevo servicio de Tele-EEG entre la Fundación Hospital de Calahorra (FHC) y el Hospital San Pedro de Logroño, así como la valoración del impacto ocasionado sobre pacientes, personal sanitario y los centros implicados. Este sistema permite que un neurofisiólogo desde Logroño controle y supervise en tiempo real la prueba de video EEG que se realiza a los pacientes en la FHC. La implantación de este nuevo servicio está siendo valorada de forma muy positiva, ya que el sistema de tele-EEG permite proporcionar los mismos resultados diagnósticos mejorando el acceso a la prestación de este servicio, de forma que se reducen los costes en desplazamientos y el tiempo total dedicado para la realización de la prueba.

1. Introducción

La electroencefalografía (EEG) es una exploración neurofisiológica no invasiva que permite el registro de la actividad eléctrica cerebral en condiciones de reposo o sueño y durante distintas activaciones como la estimulación luminosa intermitente o situaciones de hiperpnea. El registro de la señal electroencefalográfica es una prueba de gran interés para el diagnóstico de importantes enfermedades, como la epilepsia o cualquier fenómeno que altere la conciencia. Esta es además, una técnica utilizada en diversas especialidades sanitarias como la neurología, la medicina interna y la pediatría. A pesar de ser una prueba ampliamente demandada y de uso rutinario, este servicio no esta disponible en muchos centros sanitarios, lo que dificulta y retarda en muchas ocasiones para los pacientes el acceso a este tipo de atención sanitaria. De esta manera, la implantación de un sistema de telemedicina aplicado al registro y envío de señales electroencefalográficas en tiempo real, se presenta como una solución atractiva para permitir a los pacientes una mayor accesibilidad a un servicio de estas características.

A pesar de no estar muy extendido todavía el uso de sistemas de telemedicina para la transmisión del EEG, la primera experiencia de tele-EEG tuvo lugar el año 1974. En dicha experiencia realizada en Canadá, se transmitieron 8 canales (correspondientes a 8 electrodos de adquisición de EEG) sobre una línea telefónica. Durante estos últimos años se han sucedido similares experiencias y estudios [1] (algunos de los más destacados en Finlandia [2]) en los que se analiza, entre otros, el envío de la señal del EEG en tiempo real sobre diferentes líneas de transmisión. Puesto que esta es, sin duda, la aplicación del sistema más interesante para la supervisión del registro de señales electroencefalográficas (aunque también se utiliza la transmisión de señales de EEG en modo *store and forward* para revisión de pruebas) será necesario disponer de los recursos suficientes para que el servicio funcione correctamente.

Actualmente, en la Fundación Hospital de Calahorra no existe un neurofisiólogo en plantilla encargado de realizar y supervisar una prueba de estas características. Por ello, todos los pacientes que antes necesitaban una eran derivados al hospital San Pedro de Logroño. Con el objetivo de ofrecer a los pacientes un mejor servicio sanitario que evite costes en desplazamientos y permita disminuir el tiempo invertido en la realización de la prueba, se ha llevado a cabo la implantación de un sistema de telemedicina aplicado al registro de la señal del EEG entre los dos centros sanitarios citados.

2. Descripción del Sistema

El sistema implantado consta de tres bloques (ver figura 1). El primer bloque (equipo de adquisición de datos que permite el registro de la señal del EEG así como la grabación del vídeo ambiente) y el segundo (estación de lectura en la que se encuentra la aplicación tecnológica que permite al especialista el tratamiento y visualización de los datos adquiridos) están situados en la Fundación Hospital de Calahorra. El tercero, es el PC del neurofisiólogo encargado de supervisar en tiempo real la prueba y que controla de forma remota la estación de lectura, y por tanto, se encuentra en Logroño.

El equipo escogido para la de adquisición de datos es el electroencefalógrafo digital *NicoletOne cEEG Module* de la empresa Viasys. El software del equipo además de realizar la adquisición de datos (señal del EEG y vídeo

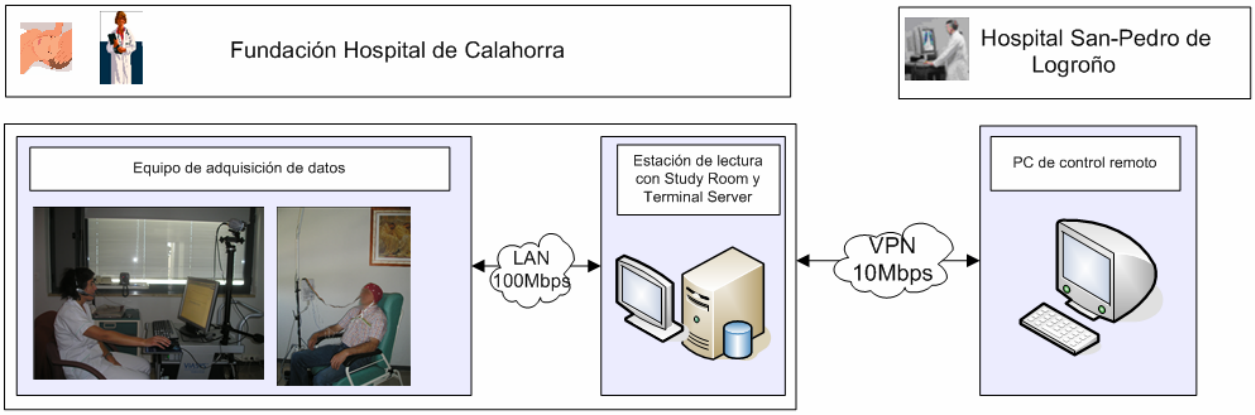


***Figura 1**. Esquema general del sistema de tele-EEG*

ambiente), permite realizar medidas de frecuencias y amplitudes sobre las señales del EEG adquiridas, aplicar filtros para limpiar la señal, visualizar diferentes montajes, marcar los distintos eventos ocurridos (como que el paciente abra y cierre los ojos) e incluso, dispone de una aplicación que permite al neurofisiólogo desde Logroño supervisar la conexión de los electrodos (ya que se le informa de la cantidad de señal que llega a cada uno de ellos y de si es o no la adecuada). De esta forma, se garantiza totalmente la correcta realización de la prueba.

El segundo bloque del sistema es una estación de lectura en la que se instala la aplicación *Study Room* de Viasys y el Terminal Server 2002 para conseguir conectividad tanto con el equipo de adquisición de datos como con el tercer bloque que completa el sistema utilizado. La estación lectora se conecta al equipo de adquisición de datos gracias a la utilización de un cable de red, ya que ambos equipos disponen de un interfaz Ethernet que permite su conexión a la red LAN (100 Mbps) disponible en el Hospital. Este segundo bloque del sistema amplia las funcionalidades del equipo escogido proporcionando un entorno de administración para almacenar (puesto que cuenta con dos discos de 200Gb de capacidad lo que permite además de guardar las pruebas disponer de un sistema de backups) y revisar las pruebas realizadas a los pacientes. De forma simultánea a la adquisición de datos, el neurofisiólogo supervisa la prueba conectándose de forma remota a través del Terminal Server a la estación de lectura situada en la FHC. Una vez realizada la prueba, ésta se transfiere al servidor de almacenamiento de pruebas de EEGs de la FHC y se puede tener acceso a la misma desde el Hospital San Pedro de Logroño utilizando las conexiones de red ya existentes (líneas ADSL de banda ancha 10 Mbps) y utilizadas para la revisión de la prueba en tiempo real.

2.1. Adquisición y transmisión de datos

Los pacientes son citados en la FHC para realizar la prueba, donde una enfermera (que ha recibido un curso de formación acerca del registro de EEG en Logroño) se encarga de preparar los equipos, preparar al paciente (conexión del gorro que estos deben llevar con los electrodos que permiten el registro de la señal al dispositivo de adquisición de datos) y realizar la prueba siguiendo las indicaciones del neurofisiólogo. Terminada la preparación de equipos y paciente, la enfermera realiza una conexión telefónica con el especialista que no finalizará hasta terminar la prueba de forma completa. De esta forma, se aumenta la interacción entre ambos profesionales y se permite una rápida actuación en casos de alarma.

2.2. Visualización de resultados

Gracias a la utilización del Terminal Server, el neurofisiólogo se conecta de forma remota a la estación de lectura. La figura 2 muestra la pantalla de visualización que el neurofisiólogo tiene en su PC. Además de visualizar el montaje que se ha seleccionado, se muestra el ECG (de gran utilidad para casos de infartos) y la señal del vídeo ambiente. Es importante que la recepción del registro del EEG y el vídeo sea de forma sincronizada y en tiempo real, ya que la información extraída de ambos permitirá al neurofisiólogo advertir e informar de crisis para que la enfermera reaccione de la forma adecuada.

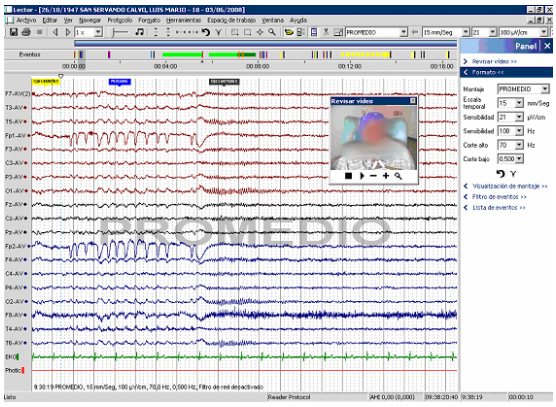


***Figura 2**. Pantalla de la aplicación Study Room*

3. Evaluación del sistema

La evaluación del sistema de tele-EEG tiene como objetivo obtener indicadores de la calidad y acceso al diagnóstico, aceptabilidad del sistema, análisis de costes y tiempo empleado, calidad y efectividad técnica del

equipo, así como determinar los cambios organizativos necesarios, con el fin de conseguir resultados que respalden la adopción de este servicio de forma permanente [3]. Esta evaluación se ha dividido en dos fases: fase 1: evaluación técnica y fase 2: evaluación del impacto ocasionado en pacientes, profesionales y centros sanitarios. Durante la primera fase se evaluó la viabilidad técnica del sistema mediante un estudio de los recursos disponibles y necesarios para la puesta en marcha del servicio. Aunque en esta primera fase se han obtenido resultados satisfactorios, datos técnicos son recogidos en cada conexión para poder ofrecer evaluaciones de efectividad día a día. Para la segunda fase de evaluación se han diseñado unos cuestionarios de opinión general destinados a pacientes y profesionales sanitarios, en las que se pregunta a ambos por la valoración del sistema, grado de comodidad y la opinión general acerca del servicio. En los cuestionarios destinados a pacientes, se incluyen unas preguntas relativas al tiempo invertido, modo de desplazamiento y costes ocasionados que permitirán obtener una comparativa de estos aspectos con la utilización del servicio de tele-EEG respecto al convencional. El objetivo de la misma es mostrar de forma clara los beneficios obtenidos para los pacientes con la implantación del nuevo servicio. De la misma forma, en los cuestionarios destinados a los profesionales sanitarios se incluyen preguntas adicionales, acerca de la seguridad del sistema, calidad de las pruebas, cambios organizativos que ha implicado la implantación del nuevo servicio y facilidad de acceso al servicio sanitario que se ofrece con el sistema de telemedicina.

Además se han diseñado unas fichas de consulta (diferentes para ambos facultativos) que permitirán realizar un seguimiento más detallado de la efectividad técnica del sistema. En estas fichas se contemplan, entre otros, aspectos como el grado de sincronización entre el vídeo ambiente y el EEG, la calidad obtenida de los registros, el tiempo invertido en la realización de la prueba o el número de incidencias técnicas ocurridas durante la realización de la prueba.

4. Resultados y discusión

Actualmente se encuentran participando en la evaluación del sistema una enfermera de la FHC y una neurofisióloga del Hospital San Pedro de Logroño. Ambas consideran que el sistema es fácil de usar, intuitivo, que permite una interacción muy buena y que sobre todo, la utilización de este sistema mejora para los pacientes el acceso a este tipo de atención sanitaria. Desde la puesta en marcha del sistema han transcurrido aproximadamente dos meses y se han realizado 20 consultas de tele-EEG, obteniendo como consecuencia de su evaluación los resultados de efectividad técnica, aceptabilidad y análisis económico que se exponen a continuación. A pesar de que se ha podido establecer la conexión el 100% de las veces, siendo siempre menor a 2 el número de intentos realizados y de poder ofrecer siempre un diagnóstico con el sistema, se producen pequeños fallos técnicos en la utilización diaria del mismo, debidos en su mayoría al estado de la red de comunicaciones. En las figuras 3 y 4 se muestran resultados acerca de la efectividad técnica del sistema. Puesto que estos resultados son muy preliminares, se reflejan algunos fallos técnicos (que en su mayoría se corresponden con las primeras consultas realizadas), que día a día se ven reducidos gracias a la introducción de pequeñas modificaciones que favorecen su continua mejora.En el primer gráfico se representa el porcentaje de incidencias técnicas ocurridas durante la realización de las pruebas. Estas incidencias hacen referencia a problemas al iniciar la conexión, y errores en general producidos durante la realización de la prueba (como falta de sincronización entre el vídeo ambiente y el EEG o que la transmisión no sea en tiempo real). En la figura 4 se representa el porcentaje del funcionamiento en tiempo real tanto del EEG como del vídeo ambiente, detallando el porcentaje de casos en los que se produjo un retardo mínimo inferior a 1 minuto que no afectó en la realización de la prueba y aquellos que, con un retardo importante (superior a 1 minuto) obligaron a reiniciar la aplicación. Puesto que a pesar de las incidencias técnicas ocurridas durante la realización de la prueba, siempre se ha podido valorar de forma clara y segura al paciente, se podría afirmar, que la calidad diagnóstica que se ofrece con el sistema de tele-EEG es robusta frente a los problemas técnicos ocurridos.

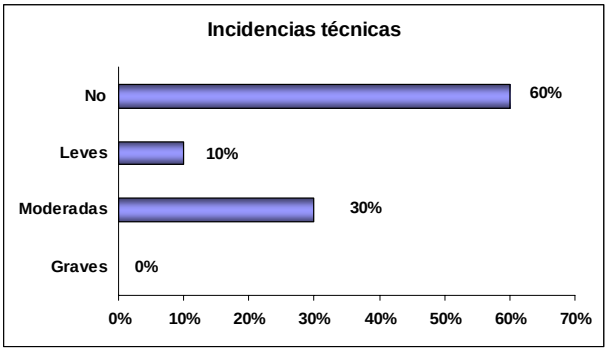


Figura 3. *Incidencias técnicas observadas*

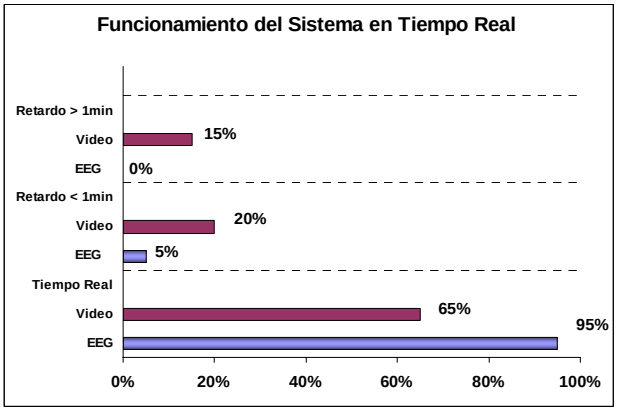


Figura 4. *Funcionamiento en tiempo real del sistema*

Tal y como se observa en la tabla 1, la calidad de los registros es muy buena y a pesar de existir en alguna ocasión pequeños problemas de sincronización con el vídeo, siempre ha sido posible valorar la prueba de forma adecuada.

Item	Adecuada	Regular	Inadecuada
Sincronización EEG-vídeo	70.00 %	25.00%	5.00%
Calidad de los registros	100%	0	0
Calidad del vídeo ambiente	93.33%	6.66%	0

***Tabla 1**. Resultados de efectividad técnica*

Tras el periodo de tiempo de la puesta en marcha del servicio, se obtienen resultados muy positivos entre los pacientes atendidos. El 100% de los mismos volvería a utilizar el sistema de telemedicina ya que todos coinciden en haber obtenido un alto grado de satisfacción de su utilización. Además, el 75% prefieren este nuevo sistema al convencional (mostrándose indiferentes el resto) ya que evita desplazamientos, resulta más cómodo, acorta los tiempos de espera y se consigue ofrecer un servicio que proporciona los mismos resultados de forma más rápida. Ninguno se ha sentido incomodo durante la realización de la prueba y consideran que la atención recibida es igual o incluso mejor con respecto a otras consultas médicas normales.

Item	Tele-EEG	Convencional
Coste desplazamiento	5 €	20 €
Tiempo medio empleado	50 minutos	4 horas
Duración media de la consulta	50minutos	45 minutos
% Pacientes que han perdido horas de trabajo	40%	50%
Horas de trabajo perdidas	2	4
Número medio acompañantes	1	1
%Acompañantes que han perdido horas de trabajo	50%	80%
Horas de trabajo perdidas	2.4	4.14
Gastos adicionales	0	20 €

***Tabla 2**. Comparativa del servicio convencional y el de tele-EEG para pacientes*

En la tabla 2 se muestra una comparativa entre el sistema de telemedicina y el sistema convencional que refleja claramente el ahorro en costes de desplazamientos y tiempo que supone la utilización del sistema de tele-EEG para los pacientes. Además la utilización del sistema, permite realizar la prueba a pacientes ingresados, evitando de esta forma los gastos de ambulancia que supondría el traslado.

La puesta en marcha de este servicio ha ocasionado pequeños cambios organizativos tanto en Logroño (al existir ahora dos listas de espera diferentes) como en Calahorra (dada la necesidad de formar a una enfermera para la realización de las pruebas y su dedicación a las mismas) que han sido bien aceptadas por los implicados, y puesto que ya se disponía de una conexión entre ambos centros sanitarios, el coste del servicio se reduce al coste del equipo de adquisición de datos, gastos en telefonía y los gastos de formación de personal.

5. Conclusiones

El servicio de tele-EEG entre la Fundación Hospital de Calahorra y el hospital San Pedro de Logroño ha sido implantado con un alto grado de éxito. En la actualidad, sólo son derivados a Logroño aquellos pacientes que necesitan una prueba de sueño (aunque en el futuro se espera poder realizar todo tipo de pruebas con el sistema de telemedicina). La implantación del sistema ha obtenido un alto grado de aceptabilidad entre los pacientes y el personal sanitario implicado, ya que se consiguen reducir los desplazamientos, costes y el tiempo total dedicado por realización de la prueba. Además, los pacientes se muestran tranquilos y cómodos con la utilización del sistema de telemedicina. A pesar del corto periodo de tiempo transcurrido desde su puesta en marcha y de seguir todavía evaluando el sistema, en base a los primeros resultados obtenidos, se puede afirmar que la implantación de este sistema consigue mejorar y facilitar el acceso a la atención sanitaria para este tipo de pruebas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los proyectos TSI2007-65219-C02-01 de *Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología* (CICYT) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), PET2006-0579 del *Programa de Estímulo de Transferencia de Resultados de Investigación* (PETRI).

Referencias

[1] D.Holder, J. Cameron, C. Binnie. Tele-EEG in epilepsy: review and initial experience with software to enable EEG review over a telephone link. *Seizure*, vol 12, issue 2, 2003, pp 85-91.

[2] P.Loula, E.Rauhala, M.Erkinjuntti, E.Räty, K.Hirvonenn, V.Häkkinen. Distributed clinical neurophusiology. *Journal of Telemedicine and Telecare* vol 3, 1997, pp 89-95.

[3] Universidad Politécnica de Madrid (Grupo de Bioingeniería y Telemedicina). Bases metodológicas para evaluar la viabilidad y el impacto de proyectos de telemedicina. 2001 (ISBN 92 75 32363 1).

Propuesta de una Nueva Arquitectura de Software para uso del Estándar ISO/IEEE 11073 en Dispositivos Médicos de Limitada Capacidad de Procesado y Memoria

M. Martínez-Espronceda[1], J. Escayola[2], S. Led[1], L. Serrano[1], I. Martínez[2], J. D. Trigo[2], J. García[2]

[1] Dep. Ingeniería Eléctrica y Electrónica (Univ. Pública Navarra) - Campus de Arrosadía s/n. 31006 - Pamplona, Spain

[2] Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (Univ. Zaragoza) - c/ María de Luna, 3. 50018 - Zaragoza, Spain

{miguel.martinezdeespronceda, lserrano, sled}@unavarra.es, {jescayola, imr, jtrigo, jogarmo}@unizar.es

Resumen

Este trabajo analiza las características típicas encontradas en dispositivos médicos (Medical Devices, MD) llevables típicamente utilizados en unidades de cuidados intensivos (UCI), en sistemas de telemonitorización y en dispositivos de salud personal. Además, focalizando los esfuerzos en un estándar altamente aceptado para comunicaciones de MD como lo es la familia de normas ISO/IEEE 11073 (X73) y teniendo en cuenta las características de estos se propone una nueva metodología de implementación del estándar X73 para dispositivos de capacidades limitadas, con la cual, los requerimientos de memoria, potencia de procesamiento y consumo de potencia se mantienen extraordinariamente bajos. Además el trabajo introduce un método para testeo de conformidad para implementaciones basadas en la metodología propuesta.

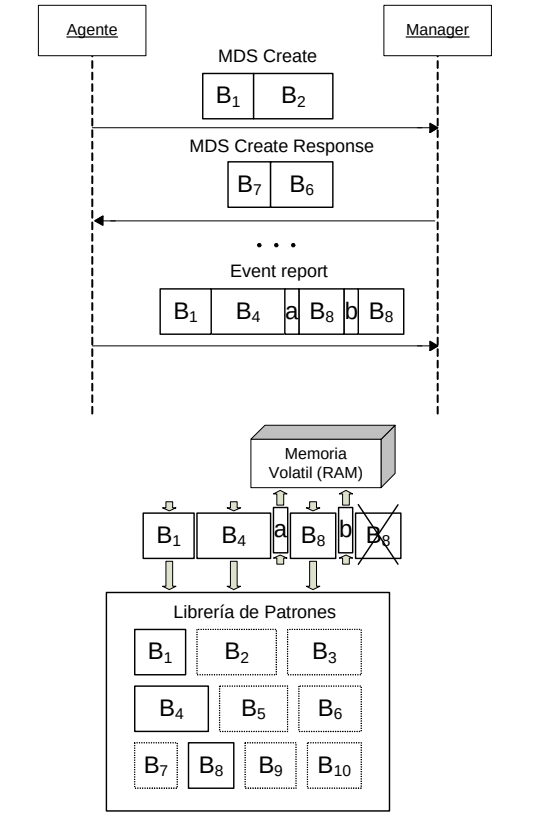
1. Introducción

Los servicios de telemedicina mejoran considerablemente la calidad de vida del paciente y reducen las listas de espera ofreciendo un servicio mejor. El paradigma que propone, basado en Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (TIC), está motivando la aparición de modelos de servicio de salud que apoderan al paciente [1]. Un amplio campo en telemedicina son los servicios de telemonitorización, que se focalizan mayoritariamente en personas ancianas, enfermos crónicos, pacientes bajo cuidados paliativos o pacientes que han sobrellevado una operación de cirugía. Puntos clave en estos sistemas son una alta seguridad de operación, la ergonomía y las capacidades *Plug&Play* (P&P), que deben de ser resueltas a través de la estandarización si se pretende ser efectivos. El estándar más maduro en este sentido es ISO/IEEE 11073 (X73) [2]-[5], el cual fue desarrollado inicialmente para Comunicaciones entre Dispositivos Médicos en el Punto de Cuidado (*Point of Care*, PoC) en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) y está siendo el centro de una continua sinergia de grupos de estandarización, universidades y fabricantes de equipamiento para desarrollarlo y adaptarlo a los requerimientos de los nuevos escenarios que han aparecido con la telemedicina y la salud personal. Uno de los desarrollos más importantes del estándar lo está llevando a cabo el grupo *Personal Health Devices* (PHD) [6],[7] que tiene como objetivo definir un perfil más ligero que los existentes para dispositivos usados en salud personal y conforme a X73. Las desventajas del estándar X73 son: su complejidad inherente, el tiempo que necesita un desarrollados de dispositivos médicos (*Medical Devices*, MD) para entenderlo, los altos requerimientos del *hardware* necesario para ejecutarlo (que usualmente fija el tipo de plataforma emplear), la restricción a puerto serie (RS-232) o infrarrojos (IrDA), y la falta de tanto herramientas de testeo como de conformidad con X73. Varios esfuerzos han sido llevados a cabo para adaptar X73 a otras tecnologías de transporte [8]-[10], tales como Bluetooth [11], Ethernet, TCP/IP, WiFi [12], [13] y, en un futuro cercano, USB y ZigBee [14].

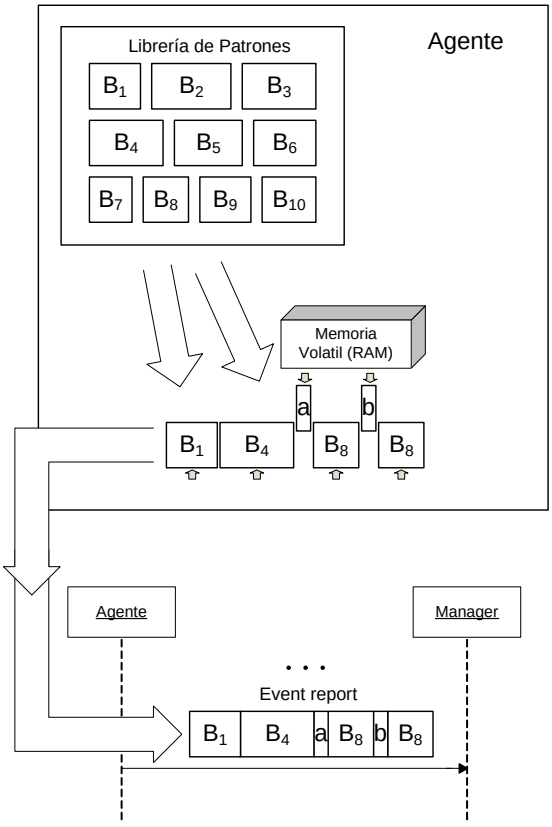
El estándar X73 define completamente los mensajes intercambiados y los diagramas de secuencia en una comunicación punto a punto con un MD y establece dos roles en la comunicación: el *agente*, que guarda los datos que van a ser transferidos, y el *manager*, que acepta y procesa los datos del *agente*. X73 También distingue tres actores en una UCI o en un sistema de telemonitorización: el dispositivo médico (MD), que adquiere datos del paciente, el elemento central de computación (*Compute Engine*, CE) que recibe datos de los MD y los post-procesa, y el servidor de monitorización (*Monitoring Server*, MS), que recibe todos los datos post-procesados del todos los CEs [15].

Nuestro trabajo tiene por objetivo cumplir tanto con los requerimientos de X73 como con los requerimientos de los fabricantes proponiendo una arquitectura que permite realizar implementaciones compatibles con X73 en dispositivos con el rol de *agente*, requiriendo baja capacidad tanto de procesado como de memoria.

Este artículo está organizado de la siguiente manera. En la Sección 2 se presenta el concepto básico de patrón y las características tanto *hardware* como *software* más generales de los MD. En la Sección 3 se describe la arquitectura de la solución propuesta, mostrando sus características técnicas y detallando el proceso de desarrollo a seguir. Finalmente la Sección 4 concluye el artículo.



a) Concepción de librería de patrones



b) Síntesis de mensajes X73 a partir de sus patrones

Figura 1. *Principio de funcionamiento*

2. Metodología

La metodología propuesta en este trabajo se basa en la idea de patrón (Fig 1.a). Un patrón es un modelo o arquetipo que se utiliza para producir elementos de características similares a él. En nuestro caso, esta idea se aplica a los mensajes intercambiados en una transferencia basada en X73 para un *agente* específico y su *manager*.

Realizando un estudio exhaustivo de todos estos posibles mensajes, se observa que hay un elevado número de mensajes que difieren únicamente en unos pocos bytes. Los mensajes en X73 se pueden representar por una estructura abstracta (*Abstract Syntaxis Notation One*, ASN1) codificada siguiendo las Reglas de Codificación Básicas (Basic Encoding Rules, BER) o las Reglas de Codificación para MDs (MDs Encoding Rules, MDER). Analizando dichas estructuras [4], [5], se comprueba que gran parte de los atributos que contienen permanecen constantes por lo que se pueden identificar bloques de bytes dentro de los mensajes X73 que permanecen invariantes. A dichos bloques denominaremos patrones.

El contenido de estos patrones son metadatos de X73 o, dicho de otro modo, información que se emplea para transferir un contexto para los datos relevantes como las mediciones de parámetros observadas. Dichos metadatos son el resultado de representar las estructuras codificadas en ASN1 a las codificaciones BER y MDER que realizan los elementos de asociación (*Association Control Service Element*, ACSE, y *Common Medical Device Information Service Element*, CMDISE, respectivamente). Los metadatos más comúnmente repetidos suelen portar información, por ejemplo, de identificadores de objetos y sus clases, identificadores de las unidades utilizadas al realizar la medición, tamaños de los campos de los objetos, etc. Esta metainformación es necesaria para dar capacidad P&P a los *manager*. Con ella, un *manager* genérico no debería necesitar configuración previa para acceder a un dispositivo conforme a X73 y, de esta forma, manipularlo. Una vez identificados los patrones mediante análisis de las estructuras de ASN1 definidas en X73, se pueden descartar todos los que están duplicados y agrupar todos los resultantes en una librería de patrones.

Determinados los patrones de una comunicación, cada uno de los mensajes intercambiados puede ser sintetizado a través de una permutación que parte de un conjunto concreto de patrones de la librería de patrones y una serie de variables como se muestra en la Fig 1.b. Puede intuirse que la capacidad de procesado requerida para la generación de cada uno de los mensajes va a ser muy reducida en comparación a una implementación no especializada [16], [17] y va a estar al alcance de cualquier MD del mercado. Algunos ejemplos de las variables empleadas en la generación de los mensajes son `InvokeId` usado para la identificación del procedimiento remoto o `ObservedValue` con el dato relevante (obtenido, por ejemplo de la última muestra capturada por el conversor analógico-digital, A/D). Los mensajes así sintetizados pueden transmitirse directamente o compararse con los recibidos. Tanto la transmisión como la comparación con un mensaje recibido conlleva

generalmente una serie de cambios internos en el MD como, por ejemplo, pasar de estado CONFIGURADO a CONECTADO, la inicialización de un conversor A/D, el cambio de estado en la máquina de estados finitos (*Finite State Machine*, FSM) o también modificaciones en alguno de los objetos del Modelo de Información de Dominio (*Domain Information Model*, DIM) y posiblemente sus atributos.

Un desarrollador de un determinado MD generalmente necesita desarrollar tanto el *hardware* como el *software*. La parte *hardware* típicamente incluye una placa con un microcontrolador, un chip de radiofrecuencia y un transductor. También es común encontrarse con dispositivos *System-on-Chip* (SoC) que incluyen los tres componentes en un único integrado. Una vez diseñado el *hardware* es necesario desarrollar el *software* que dote de inteligencia al dispositivo. Para este fin comúnmente se recurre a un entorno de desarrollo que permita un desarrollo acelerado del *software*, acortando así el tiempo de puesta en venta (*time-to-market*). Dicho entorno generalmente viene determinado por el *hardware* utilizado. Por ejemplo, en el caso de Bluetooth o ZigBee, el entorno de desarrollo viene determinado por la pila de comunicaciones, la cual incluye a su vez un Sistema Operativo en Tiempo Real (*Real Time Operating System*, RTOS) y una interfaz de programación de aplicaciones propietaria (*Application Programing Interface*, API).

3. Resultados

La gran variabilidad tanto de plataformas *hardware* como *software* impone una gran versatilidad a los entornos de desarrollo para estas. Nuestra propuesta, mostrada en la Fig. 2, es una arquitectura genérica para implementaciones multiplataforma. Está compuesta por un núcleo X73 mínimo y una librería de patrones. El núcleo X73 es un módulo (escrito en ANSI C [18]) que maneja todas las señales procedentes del resto de módulos y realiza todas las funciones relacionadas con las comunicaciones X73. Esto implica el procesado de la librería de patrones para obtener los mensajes pertinentes y, una vez obtenidos, compararlos con los recibidos o enviarlos a través de la capa de adaptación [19].

Este pequeño núcleo también se encarga de actualizar el estado de FSM, de modificar la información representada por el conjunto de objetos del DIM, y de atender algunas señales de sistema como envío y recepción de datos, conexión establecida, conexión perdida, señales de reloj para los *scanners* (tales como PeriCfgScanner), etc.

Tanto un núcleo X73 como su librería X73 solo pueden ser compartidos entre dispositivos que usan el mismo perfil de comunicación y la misma especialización de dispositivo (báscula, tensiómetro, glucómetro, etc.). Así, X73 define tres perfiles de comunicación [19]: por un lado, los clásicos de X73-PoC: perfil básico (*baseline*) y perfil modo sondeo (*polling*); y por otro, el nuevo perfil para dispositivos de salud personal (PHD). Además X73 define dos series de especializaciones de dispositivos: la serie 103xx para los perfiles clásicos y la serie 104xx para dispositivos que implementan el perfil PHD. De este modo, por ejemplo para una báscula, existirá una implementación del núcleo X73 y de la librería de patrones particular para cada uno de los tres perfiles.

Esta metodología permite reducir el consumo de recursos y de memoria al máximo. Lo que es más: el tipo de memoria empleado en esta aproximación es mayoritariamente de tipo no volátil, minimizándose el consumo de memoria volátil que normalmente es significativamente más escasa. Por consiguiente, como el consumo de memoria es muy bajo, la misma librería de patrones y el mismo núcleo (junto con su código) pueden ser empleados en un elevado número de MDs de forma que ambos pueden ser compartidos por un elevado número de fabricantes lo que beneficia la interoperabilidad ya que todos trabajan sobre el mismo código. Aunque un núcleo puede ser empleado en varios MDs, si estos utilizan la misma especialización y perfil de comunicación, todos los núcleos mantienen una buena base de código en común. Desde el punto de vista de un desarrollador novel, esta arquitectura, un vez desarrollada, ofrece un entorno de desarrollo rápido de aplicaciones (*Rapid Application Development environment*, RAD) para X73 que le permite el desarrollo de un dispositivo conforme a X73 sin necesidad de tener un conocimiento profundo sino con solo unos pocos conceptos básicos.

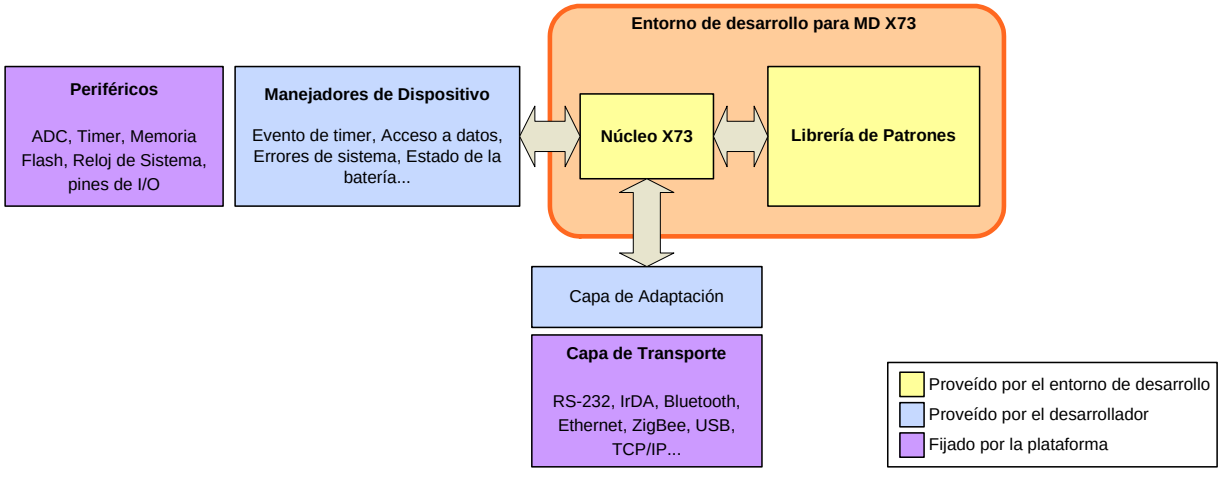


Figura 2. *Arquitectura del entrono de desarrollo*

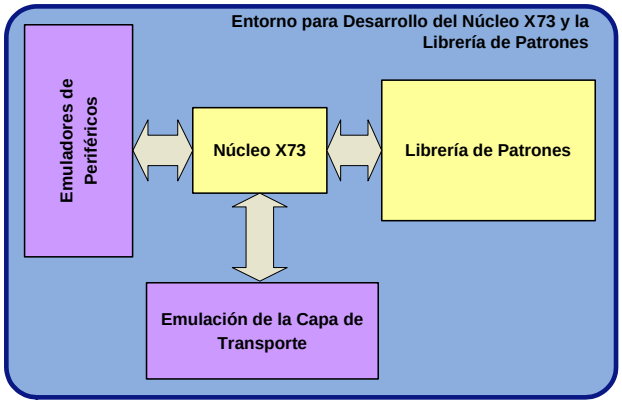


Figura 3. *Herramienta de testeo para el núcleo X73 y la librería de patrones*

Los módulos que deben de ser desarrollados son, por un lado, la capa de adaptación y, por otro, los gestores de dispositivo. La primera traduce las peticiones (*requests*) de envío de datos a las capas inferiores y proporciona servicios de señalización e interrupciones (*responses* y *indications*) de la capa de transporte de vuelta a las capas superiores; los segundos generan señales de indicación para el núcleo X73 tales como la expiración de un *timer*, y proveen servicios tales como acceso a datos. Por ejemplo en el caso de un pulsímetro, los gestores de dispositivo deben proporcionar al núcleo X73 de una señal de forma que le informe de cuándo una nueva muestra está lista además de métodos para acceder a está.

Además de las ventajas ya descritas de bajo consumo de memoria y procesado que puede ofrecer esta arquitectura, otra que merece mención es la posibilidad de utilizar un entorno emulado para depuración y testeo de conformidad como muestra la Fig 3. En este caso, tanto la capa de adaptación como los gestores de dispositivos, se pueden sustituir por emuladores que trabajen directamente sobre el mismo ordenador personal en el que se carga la aplicación de testeo y conformidad. De esta forma, se puede probar la conformidad del núcleo X73 y de la plataforma de desarrollo sobre entornos más ponentes y también más accesibles puesto que el único requerimiento es que el compilador sea compatible con ANSI C.

4. Conclusiones

Este artículo puede ser empleado como un punto de partida para desarrolladores que desean implementar el estándar X73 en un dispositivo con capacidades de procesamiento y memoria muy reducidas. En este artículo se ha presentado una arquitectura especialmente diseñada para MDs fruto de la experiencia basada en la idea de patrones. La idea principal en que se fundamenta es la alta redundancia del estándar y la aparición de bloques constantes en los mensajes intercambiados. Se espera que una vez desarrollada esta propuesta de arquitectura, se reduzca considerablemente el tiempo necesario para implementar un dispositivo basado en X73 y con ello facilite la adopción del estándar por parte del fabricante.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por los proyectos TSI2005-07068-C02-01 y TSI2007-65219-C02-01 de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) y Fondos Europeos para el Desarrollo Regional (FEDER), PET2006-0579 del Programa de Estímulo de Transferencia de Resultados de Investigación (PETRI), una beca FPI a M. Martínez-Espronceda (res. 1342/2006 de la Universidad Pública de Navarra), y una beca a Jesús Trigo (ref. IT7/08) de Diputación General de Aragón (DGA), Consejo Asesor de Investigación y Desarrollo (CONAID) y Caja de Ahorros de la Inmaculada (CAI).

Referencias

[1] J. L. Monteagudo, O. Moreno, “e-Health for patient empowerment in Europe,” *Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo*, España, 2007

[2] Comiteé European de Normalisation (CEN). http://www.cen.eu. Technical Committee 251 – Health informatics (CEN/TC251). http://www.centc251.org.

[3] Asociación Española de Normalización (AENOR/CTN139) http://www.aenor.es/desarrollo/inicio/home/home.asp

[4] ISO/IEEE11073 Point-of-Care Medical Device Communication standard (X73-PoC). Health informatics. [Part 1. Medical Device Data Language (MDDL)] [Part 2. Medical Device Application Profiles (MDAP)] [Part 3. Transport and Physical Layers]. http://www.ieee1073.org. See also the previous standards: IEEE13734-VITAL and ENV13735-INTERMED of CEN/TC251, http://www.medicaltech.orgh.

[5] ISO/IEEE11073 - Personal Health Devices standard (X73-PHD). Health informatics. [P11073-00103. Technical report - Overview] [P11073-104xx. Device specializations] [P11073-20601. Application profile - Optimized exchange protocol]. IEEE Standards Association webpage: http://standards.ieee.org/.

[6] M. Clarke *et al.*, “Developing a standard for personal health devices based on 11073,” *Int Conf IEEE Eng in Medicine and Biology Society (EMBS)*, pp. 6174-6176, 2007.

[7] L. Schmitt, T. Falck, F. Wartena and D. Simons, "Novel ISO/IEEE 11073 standards for personal telehealth systems interoperability," in *2007 Joint Workshop on High Confidence Medical Devices, Software, and Systems and Medical Device Plug-and-Play Interoperability - HCMDSS-MD PnP '07*, 2008, pp. 146-8.

[8] S. Warren, J. Lebak y J. Yao, “Lessons learned from applying interoperability and information exchange standards to a wearable point-of-care system,” *Transdisciplinary Conference on Distributed Diagnosis and Home Healthcare*, pp. 101-104, 2006.

[9] J. Yao y S. Warren, "Applying the ISO/IEEE 11073 standards to wearable home health monitoring systems," *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 19, pp. 427-436, 2005.

[10] M.Martinez-Espronceda *et al.*, “Implementación de la norma ISO/IEEE 11073 en una báscula dotada de Bluetooth para la telemonitorización de peso”, *Congreso SEIB*, pp.415-418, 2007.

[11] Bluetooth SIG. “The Official Bluetooth Wireless Info Site,” http:// www.bluetooth.com,

[12] The Working Group for Wireless Local Area Networks standards, http://www.ieee802.org/11/, Last access: 06/08.

[13] B. P. Crow, I. Widjaja, J. G. Kim y P. T. Sakai, “IEEE 802.11 wireless local area networks,” *IEEE Communications Magazine*, vol. 35, pp. 116-126, 1997.

[14] P. Kinney, “ZigBee technology: Wireless control that simply works,” *ZigBee technology: wireless control that simply works*, 2003.

[15] M. Galarraga, L. Serrano, I. Martinez y P. de Toledo, “Standards for medical device communication: X73 PoC-MDC,” *Medical and Care Compunetics 3*, IOS Press, pp. 242-256, 2006.

[16] I. Martinez *et al.*, "Implementation of an end-to-end standard-based patient monitoring solution," *IET Commun.*, vol. 2, pp. 181-191, 2008.

[17] M. Galarraga *et al.*, “Proposal of an ISO/IEEE11073 Platform for Healthcare Telemonitoring: Plug-and-Play Solution with new USE Cases”, *Int Conf IEEE Eng in Medicine and Biology Society (EMBS)*, pp 6709 – 6712, 2007.

[18] JTC 1/SC 22, “ISO/IEC 9899:1999”, *ISO Standards*, 2005

[19] M. Martinez-Espronceda *et al.*, “Propuesta de una interfaz de transporte para permitir el uso de ISO/IEEE 11073 con diferentes tecnologías de transmisión”, *Congreso SEIB*, pp.411-414, 2007.

Influencia de la frecuencia de estimulación en el entorno mecánico del callo de fractura ósea

L.A. González-Torres[1], M. J. Gómez-Benito[2], J. M. García-Aznar[3]

Grupo de Mecánica Estructural y modelado de materiales, Instituto de Ingeniería e Investigación de Aragón (I3A). Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

[1] landresg@unizar.es, [2] gomezmj@unizar.es, [3] jmgaraz@unizar.es

Resumen

En este trabajo se estudia, desde un enfoque computacional, el efecto de la aplicación de un estímulo cíclico en una fractura ósea. Se estudian cuatro variables mecánicas que han sido consideradas comoposibles reguladores del proceso de regeneración ósea: La deformación desviadora, la deformación octaédrica, la presión y la velocidad del fluido intersticial. Se realizaron simulaciones usando un software comercial aplicando un desplazamiento muy pequeño de 0.02mm de amplitud, a frecuencias de 1, 50 y 100Hz. A través de las simulaciones realizadas se concluye que la presencia de fluido intersticial en los distintos tejidos que constituyen el callo, genera una variación de su entorno mecánico cuando recibe estimulación a diferentes frecuencias, variación que no es significativa cuando la frecuencia de estimulación es alta (entre 50 y 100 Hz).

1. Introducción

Actualmente la regeneración ósea es un tema ampliamente estudiado en medicina regenerativa e Ingeniería Biomédica, debido a la gran capacidad regeneradora del hueso, a que las fracturas óseas son lesiones muy comunes y a que los mecanismos mediante los cuales se produce, no han sido completamente esclarecidos. En USA, por ejemplo, se estima que anualmente ocurren 5.6 millones de fracturas [1] y que el costo del tratamiento de enfermedades músculo-esqueléticas es de 215.000 millones de dólares por año [2].

La regeneración ósea es un proceso complejo que consiste en la restitución del hueso a su estado original después de una fractura. El proceso involucra fenómenos químicos, biológicos y mecánicos que ocurren simultáneamente [3], lo que dificulta la realización de un estudio experimental o computacional, donde se contemple la interacción de todos los factores involucrados. Por lo tanto, es habitual estudiar el proceso desde un punto de vista fenomenológico teniendo en cuenta los efectos de los diferentes aspectos que intervienen en el proceso (biológicos, químicos, mecánicos) separadamente. Bailón-Plaza y Van der Meulen [4], por ejemplo, realizaron un estudio computacional en el que consideran el efecto de los factores de crecimiento BMP-2 y TGF-β-1. Otros trabajos computacionales, tales como el presente, consideran el proceso regulado principalmente por factores mecánicos como la presión hidrostática o la deformación desviadora [5,6,7], como sugieren algunos trabajos experimentales [8, 9,10].

Dependiendo del ambiente mecánico y del daño de la zona de fractura, la consolidación ósea puede producirse por osificación primaria o secundaria. La consolidación primaria requiere sistemas de fijación de fracturas extremadamente rígidos y un espacio entre los fragmentos despreciable. Por su parte la consolidación secundaria puede lograrse con fijaciones más flexibles y es el tipo de consolidación más común [11]. La consolidación secundaria se caracteriza por la formación de un callo y usualmente se divide en cuatro fases: hematoma, callo fibrocartilaginoso, callo óseo, y remodelación ósea. En cada una de estas fases, diferentes tipos de matrices extracelulares y de células que proliferan, migran y se diferencian, están presentes en el callo de fractura.

En la última década, se han propuesto diversos modelos computacionales para explicar la diferenciación y proliferación celular, junto con la producción y degradación de matriz extracelular, observada durante la regeneragión ósea. Dichos modelos consideran variables mecánicas como los estímulos que regulan el proceso. Claes y Heigele [5] estudian la evolución de la matriz a través de la deformación y la presión hidrostática, ellos consideran los cambios que ocurren en el callo en tres estados distintos: una, cuatro y ocho semanas, después de realizar una osteotomía. Por otro lado Lacroix y Prendergast [6] consideran que la diferenciación y reabsorción ósea son reguladas por la deformación desviadora y la velocidad del fluido intersticial. En el modelo se usa el esquema de diferenciación tisular propuesto por Prendergast et al. [12] y se condidera el que el callo de fractura está constituido por tejidos con comportamiento poroelástico. García-Aznar et al. [7] proponen un modelo que contempla el crecimiento del callo y usa la deformación desviadora como el único estímulo que guía el proceso de regeneración. Al igual que en el trabajo anterior usan un modelo poroelástico y consideran ciertos límites del estímulo para que ocurra o no la diferenciación celular.

Los estudios mencionados son sólo una muestra de los trabajos que han sido llevados a cabo en el área. Sin embargo, las variables mecánicas que contemplan parecen ser algunas de las que más influyen en el proceso estudiado.

Por otro lado, algunos estudios in vivo se han orientado hacia la evaluación del efecto que tiene la aplicación de estímulos mecánicos cíclicos sobre el callo de fractura, dada la influencia demostrada de los factores mecánicos en la regeneración ósea. Sin embargo, el papel que juega

el tipo de estímulo o la frecuencia de aplicación del mismo no está todavía claro. En [13,14] se ha observado el efecto benéfico de la estimulación mecánica cíclica en el aumento de las propiedades mecánicas del callo y la aceleración de la consolidación, mientras que en [15] no se ha observado mejoría tras la aplicación de una estimulación cíclica. Esto puede ser debido a las distintas condiciones en las que los estudios han sido llevados a cabo. Por tanto, es necesario realizar otros estudios, que permitan establecer el efecto de la estimulación cíclica sobre la zona de fractura.

El presente trabajo intenta aclarar el papel de la imposición de un desplazamiento cíclico sobre la consolidación de fracturas. El objetivo es por tanto revisar, desde un punto de vista computacional, las variables mecánicas propuestas en los citados trabajos [5,6,7]: velocidad de flujo, presión, deformación desviadora y la deformación octaédrica, y determinar la influencia de la frecuencia de estimulación sobre cada una de estas variables.

2. Modelo computacional

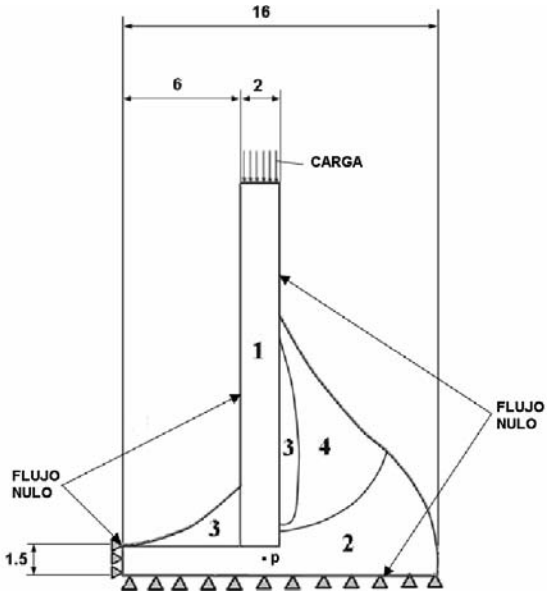


Figura 1.Geometría del modelo [6]. Regiones dentro del callo. 1 Semana depués de la fractura: regiones 2-4: tejido de granulación, 4 Semanas después de la fractura: región 2: tejido de granulación, 3:hueso inmaduro, 4:callo blando(cartílago). Región 1: hueso cortical en todos los casos.

En el modelo se utilizó la geometría del callo óseo, correspondiente al trabajo [6], que es la de un metatarso de oveja con una osteotomía de 3mm en la zona central de la diáfisis. Se ealizó un modelo axisimétrico en el que se consideró un hueso con simetría espectral en el plano de la osteotomía y con simetría axial. De manera que fue necesario usar solo un cuarto del hueso, con las condiciones de contorno mostradas en la figura 1. Un estímulo de desplazamiento sinusoidal de 0,02mm de amplitud (del mismo orden de magnitud usado en [13]) aplicado en el extremo superior de hueso cortical en la zona de fractura a frecuencias de 1, 50 y 100Hz.

Dos fases del callo fueron estudiadas, una y cuatro semanas después de la osteotomía. Estas fases de consolidación fueron reproducidas dividiendo el callo en cuatro regiones con diferentes propiedades (considerando los tejidos como materiales poroelásticos). En la fase primera fase, una semana después de la fractura, el callo se consideró compuesto por tejido de granulación, en la segunda fase, cuatro semanas después de la fractura, se incluyeron dos regiones adicionales formadas por: hueso inmaduro y callo blando (fig. 1). Las propiedades de los materiales se muestran en la tabla 1.

	Tejido de granulación	**Callo blando**	**Hueso inmaduro**	**Hueso Cortical**
Módulo de Young (MPa)	3	10	1000	20000
Coeficiente de Poisson	0.4	0.3	0.3	0.3
Permeabilidad ($mm \cdot s^{-1}$)	9.8E-8	9.8E-7	2.3E-6	9.8E-11
Porosidad	0.8	0.8	0.8	0.04
Módulo de compresibilidad - sólido (MPa)	2300	13920	13920	13920
Módulo de compresibilidad - Fluido (MPa)	2300	2300	2300	2300

Tabla 1. Propiedades de los distintos tipos de tejido del lugar de la fractura.

El modelo fue implementado en un código de elementos finitos [16] usando una malla de 2350 nodos y 2219 elementos cuadriláteros axisimétricos de 4-nodos. Se realizaron simulaciones para cada una de las frecuencias señaladas durante 1000 ciclos. Se observó el comportamiento de las variables mecánicas consideradas en un punto de la fractura bajo el hueso cortical (indicado con la letra p en la figura 1.).

3. Resultados

Las variables consideradas tuvieron un comportamiento oscilante, como era de esperarse dada la naturaleza del estímulo aplicado. Se determinó la amplitud y el valor medio de cada variable al principio y al final del periodo de estimulación, tras los 1000 ciclos de desplazamiento impuesto.

En términos generales, las variables tendieron a presentar menores variaciones a medida que la frecuencia de estimulación aumentó.

En cuanto a la deformación desviadora se observa que la respuesta inicial es muy similar para todas las frecuencias en el rango estudiado, sin embargo al final del período de estimulación los valores de amplitud y valor medio fueron ligeramente inferiores para la frecuencia de estimulación de 1Hz. Se observó por tanto que la variación de la frecuencia de estimulación no ejerce un efecto muy significativo sobre la deformación desviadora, en mayor

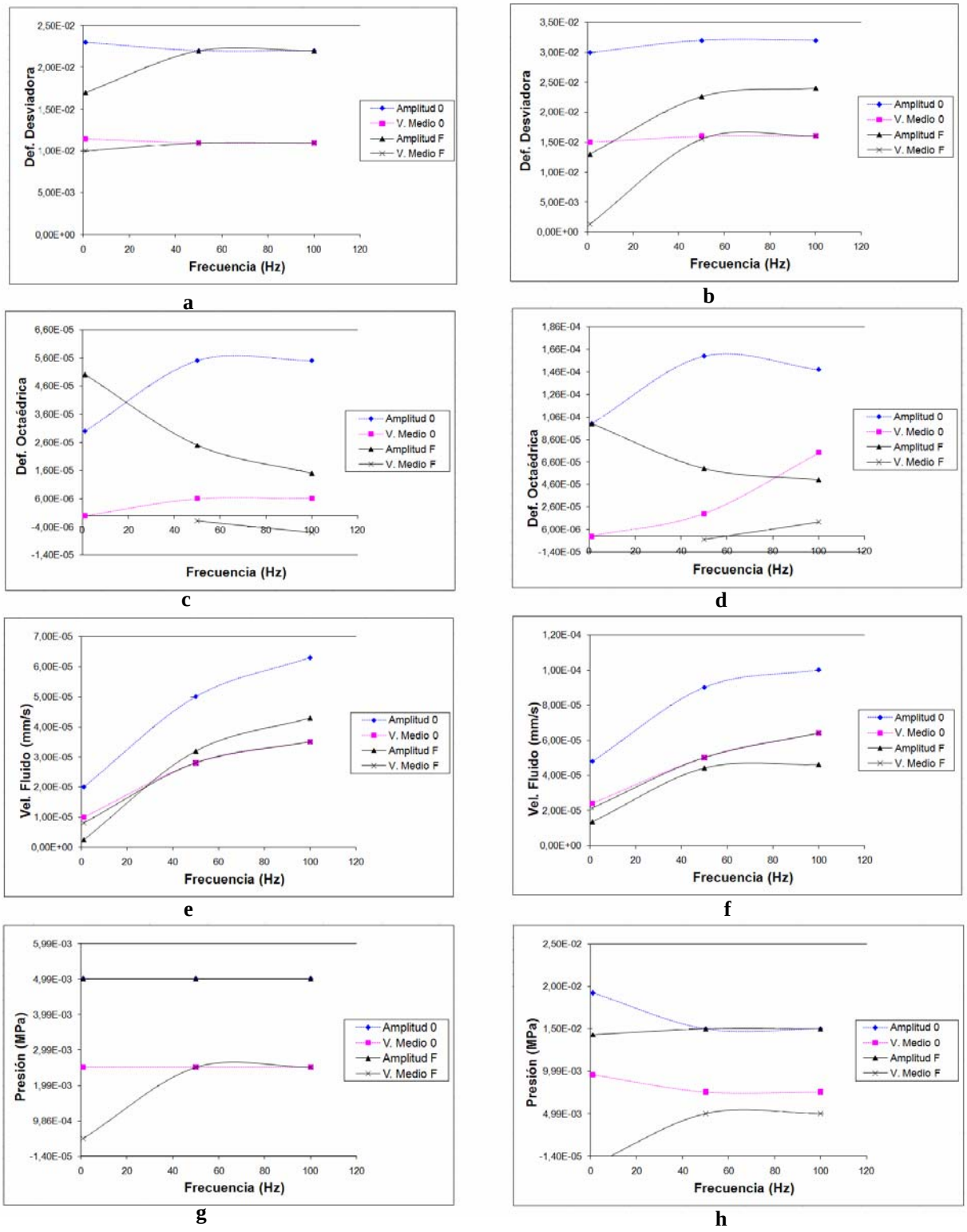


Figura 2. Amplitud y valor medio de las variables mecánicas estudiadas, en los primeros ciclos (0) y en los últimos ciclos (F) del período de estimulación. En a, c, e, g se presentan los datos del callo de 1 semana y en b, d, f, h del callo de 4 semanas.

medida cuando la frecuencia de estimulación es elevada (fig. 2.a y 2.b).

La deformación octaédrica presentó valores alrededor de tres órdenes de magnitud más bajos que la deformación desviadora (fig. 2.c y 2.d). Se observaron diferencias considerables del valor medio final obtenido después de 1000 ciclos de la estimulación a 1Hz, en comparación con los resultados a 50 y 100Hz. El valor absoluto de la deformación octaédrica fue casi mil veces más bajo a una estimulación de 1Hz (no aparecen en la figura), comparado con la estimulación a 50Hz, tanto para el callo una semana después de la fractura como cuatro semanas.

La velocidad de fluido intersticial mostró una tendencia creciente con la frecuencia tanto en la amplitud como en el valor medio (fig. 2.e y 2.f).

Por otra parte, la presión del fluido presentó una tendencia similar a la observada para la deformación desviadora, con variaciones no muy significativas de amplitud y valor medio a las diferentes frecuencias de estimulación (fig. 2.g y 2.h). Bajo la frecuencia de 1 Hz se consiguieron los menores valores medios finales.

4. Discusión

En este trabajo se estudió el comportamiento de cuatro variables en la región de fractura: la deformación desviadora, la deformación octaédrica, la velocidad y la presión del fluido intersticial, en un punto del callo de fractura. El objetivo planteado fue el de determinar el comportamiento de las variables ante la variación de la frecuencia de un estímulo de desplazamiento cíclico.

Las mayores diferencias entre las variables estudiadas a las distintas frecuencias de estimulación se observaron para la frecuencia de 1Hz comparando con las respuestas a frecuencias de 50 y 100Hz. Esto muestra que el efecto del fluido intersticial presente en los tejidos depende del orden de magnitud de la frecuencia considerada. Si se consideraran los tejidos como materiales elásticos en el que no existe fase de fluido, la frecuencia no afectaría la respuesta obtenida.

El hecho de que al aplicar estímulos de frecuencias elevadas (50-100Hz) las variables estudiadas no hayan cambiado significativamente, muestra la posible existencia de intervalos de frecuencias que generan un efecto similar sobre la zona de fractura. Lo cual sería beneficioso en el diseño de sistemas de excitación mecánica de la zaona de fractura.

El orden de magnitud más bajo de la deformación octaédrica comparada con la deformación desviadora (diferencia de 2 o 3 órdenes de magnitud en el punto estudiado), puede mostrar la mayor influencia de la deformación desviadora en el proceso de consolidación cuando es aplicado un estímulo en dirección axial sobre el callo de fractura.

En conclusión, el trabajo realizado permitió determinar que la variación de la frecuencia de estimulación tiene un efecto no despreciable sobre la magnitd de las variables estudiadas (deformación desviadora, deformación octaédrica, presión y velocidad de fluido). Este efecto es más signifiticativo a bajas (de 1 a 50 Hz) que a altas frecuencias (de 50 a 100Hz). Para lograr un mejor entendimiento del proceso de regeneración ósea es necesario no sólo estudiar el efecto de la estimulación cíclica sobre el entorno mecánico del callo sino también los procesos de mecano-transducción que ocurren cuando el estímulo es aplicado.

5. Referencias

1. Huang, C. P., Chen, X. M., y Chen, Z. Q. 2008, “Ostecyte: The impresario in the electrical stimulation for bone fracture healing”, Medical Hypotheses, 70, pp. 287-290.

2. “Bone and Joint decade’s muscoloskeletal portal”. Centre of Orhopaedics. University Hospital. Sweden.

3. Einhorn, T. A., 1998, “The cell and molecular biology of fracture healing”, Clin. Orthop. Rel. Res. 355, pp. S7-S21.

4. Bailón-Plaza, A. y Van der Meulen, M., 2003, “Beneficial effects of moderate, early loading and adverse effects of delayed or excessive loading on bone healing”. J. Biomech., 36(8), pp. 1069-1077.

5. Claes, L. E. y heigele, C. A., 1999, “Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing”. J. Biomech., 32, pp. 255-266.

6. Lacroix, D. y Prendergast, P. J., 2002, “A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing: analysis of gap and loading”, J. biomech., 35, pp. 1163-1171.

7. García-Aznar, J. M., Kuiper, J. H., Gómez-Benito, M. J., Doblaré, M., y Richardson, J. B., 2007, “Computational simulation of fracture healing ”. J. Biomeck., 40(7), pp. 1467-1476.

8. Tanaka, S. M., Li, J., Duncan, R. L., Yokota, H., Burr, D. B., y Turner, C. H., 2003, “Effects of broad frequency vibration on cultured osteoblasts”, Journal of Biomechanics, 36, pp. 73-80.

9. Nagatomi, J., Arulanadam, B. P., Metzger, D. W., Meunier, A., and Bizios, R., 2001, “Frequency and duration-dependent effects of cyclic pressure on select bone cell functions”, Tissue Engineering, 7, pp- 717-728.

10. Kaspar, D., Seidl, W., Neidlinger-Wilke, C., Beck, A., Claes, L., y Ignatius, A., 2002, “Proliferation of human-derived osteoblasts-like cells depends on the cycle number and frequency of uniaxial strain”, J. Biomech., 35, pp. 873-880.

11. Wraighte, P. J. y Scammell, B. E., dec. 2007, “Principles of fracture healing” The foundation Years, 3, pp. 243-251.

12. Prenderagst, P. J., Huiskes, R., y Soballe, K., 1997, “Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces”, J. Biomech., 6, pp. 539-548.

13. Wolf, S., Augat, P., Eckert-Hubner, K., Laule, A., Krischak, G. D., y Claes, L. E., 2001, “Effects of high-frecuency, low-magnitude mechanical stimulus on bone healing”, Clin Orthop Relat Res, 385, pp. 192-198.

14. Rubin, C. T. y McLeod, K. J., 1994, “Promotion of bony ingrowth by frequency-specific, low amplitude mechanical strain”, Clin. Orthop Relat Res, 298, pp. 165-174.

15. Augat, P., Merk, J., Wolf, S., y Claes, L., 2001, “Mechanical stimulation by external application of cyclic tensile strains does not effectively enhance bone healing”, J Orthop Trauma, 15(1), pp. 54-60.

16. Hibbit, Karlsson and Sorensen, Inc., 2006, Theory Manual, v. 6.6. HKS inc. Pawtucket, RI, USA.

Caracterización mecánica de los vasos utilizados en un Bypass Coronario

E. Claes[1], C. García Herrera[1], G.V. Guinea[1], F.J. Rojo[1], J.M. Atienza[1], J.M. Bernal[2], J.M. Revuelta[2], M. Elices[1]

[1] Centro de Tecnología Biomédica, Depto de Ciencia de Materiales, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España. eclaes@mater.upm.es

[2] Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Marqués de Valdecilla, Avenida Valdecilla, 25, 39008 Santander, España.

Resumen

La técnica del bypass coronario consiste en evitar una arteria coronaria obstruida utilizando un injerto vascular. Su éxito depende del buen funcionamiento de la zona de unión, o anastomosis, entre la aorta y el injerto, y entre el injerto y la arteria coronaria. Las tensiones generadas en la discontinuidad pueden producir problemas de desgarro o roturas. El objetivo de este trabajo es analizar la unión mecánica que se produce al sustituir una arteria coronaria por otro vaso, caracterizando el comportamiento mecánico de los vasos involucrados.

1 Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo. Se estima que en 2015 casi 20 millones de personas morirán por causas de enfermedades cardiovasculares [1]. Dentro de las enfermedades cardiovasculares las enfermedades coronarias son las más frecuentes, con un 43% del total de muertos por enfermedades cardiovasculares y un 13% del total de decesos en 2005 [1].

El problema más común en las arterias coronarias es la aterosclerosis. Es un proceso crónico y complejo en que sustancias lipídicas se depositan en las paredes arteriales en forma de placas de ateroma. En estado avanzado la aterosclerosis lleva a un estrechamiento del lumen arterial. Si esto sucede en las arterias coronarias se corre el riesgo de que no llegue suficiente sangre para irrigar el músculo del corazón.

Cuando la obstrucción es tan avanzada que no puede ser controlada por medicamentos, es necesario intervenir quirúrgicamente, mediante la colación de un stent y en los casos más graves mediante la técnica de bypass que consiste en desviar el flujo de sangre alrededor de la obstrucción empleando partes de arterias o venas.

La principal preocupación hoy en día es extender la duración del funcionamiento del bypass. El tipo de vaso utilizado como injerto varía en función de la experiencia del cirujano y del centro médico. Los vasos más usados en esta operación son: arteria mamaria izquierda y derecha, la vena safena o la arteria radial.

El éxito del bypass depende, en primer lugar, del buen funcionamiento de la zona de unión, o anastomosis, entre la aorta y el injerto, y entre injerto y la arteria coronaria más allá de la obstrucción. Una unión deficiente altera el flujo de la sangre y provoca cargas dinámicas que pueden producir elevadas tensiones tangenciales en la pared, causando hiperplasia (crecimiento excesivo del tejido) y reestenosis (reaparición de una reducción del diámetro interior), y conduciendo al fracaso del bypass. Además, una excesiva incompatibilidad geométrica en la zona de anastomosis, como por ejemplo una acusada diferencia de diámetro entre arteria coronaria y el injerto, puede someter a la pared vascular a tensiones cercanas a la rotura en las zonas de sutura.

Otro parámetro que influye en el resultado del bypass es la rigidez o flexibilidad del injerto en comparación con la arteria coronaria que es sustituida. La diferencia de rigidez entre injerto y arteria coronaria produce variaciones en el flujo sanguíneo que alteran la irrigación del músculo cardiaco. Además, cuando el injerto es venoso el vaso ha de adaptarse a un funcionamiento con presiones mucho más elevadas que las de su funcionamiento fisiológico. Este proceso es denominado arterialización y provoca cambios importantes en la pared (aumento de grosor y diámetro, entre otros) y en las características mecánicas.

En este trabajo se ha caracterizado experimentalmente el comportamiento mecánico de las arterias coronarias y los vasos más comúnmente utilizados en las intervenciones de bypass con el objetivo de proporcionar parámetros mecánicos cualitativos y cuantitativos que ayuden a mejorar el éxito de los procedimientos quirúrgicos y el funcionamiento a largo plazo del injerto.

2 Materiales y métodos

2.1 Materiales

Los vasos estudiados se obtuvieron con la colaboración del Hospital de Marqués de Valdecilla de Santander, de acuerdo con protocolos establecidos y aprobados por el Comité de Ética de dicho Hospital. Los vasos estudiados son segmentos de arterias coronarias, radiales y mamarias y venas safenas.

El material estudiado fue extraído de cadáveres para donación de órganos, y en consecuencia sin patología vascular, aunque algunos de los pacientes eran de edad avanzada. Se extrajeron vasos completos de la mayor longitud posible para la realización de los ensayos presión-diámetro. Además, antes de proceder a su

extracción se midió en todos los casos su longitud *in vivo*, que se indicó en el vaso mediante dos marcas separadas 50mm.

Como procedimiento general, los vasos fueron preservados en suero fisiológico a 4ºC y ensayados en los 3 días posteriores a su extracción. Cuando ello no fue posible los vasos se congelaron a –18ºC y su ensayo se realizó después de su descongelación a temperatura ambiente en las cuatro semanas posteriores a su extracción.

Se han seleccionado como material de estudio las arterias coronarias y los vasos más importantes utilizados para bypass: las arterias radial y mamaria y la vena safena. Se ha dispuesto de 8 arterias coronarias entre 23 y 83 años, de 11 arterias radiales entre 23 y 83 años, de 2 arterias mamarias de 64 años y de 8 venas safenas entre 67 y 88 años.

2.2 Caracterización mecánica

Para la caracterización mecánica de la pared arterial se utilizó el ensayo de tracción uniaxial. Es un ensayo local que permite medir las propiedades según diferentes direcciones hasta llegar a la rotura. Con este ensayo es posible obtener los parámetros de comportamiento mecánico y rotura de la pared del vaso.

Además, se realizaron ensayos de presurización en los diferentes vasos, observándose la respuesta del vaso a diferentes niveles de presión. El ensayo de presión-diámetro se basa en medir cómo varía el diámetro del vaso al cambiar la presión interior. Es un ensayo muy habitual, porque simula in vitro el funcionamiento del vaso. Los resultados obtenidos con este ensayo se utilizaron para comparar el comportamiento de diferentes vasos.

Todos los ensayos se realizaron con el material sumergido en suero fisiológico a 37º C. Para más detalles sobre los procedimientos de los ensayos se pueden consultar en [3].

3 Resultados

El análisis de los resultados de los ensayos realizados sobre los diferentes tipos de vasos sanguíneos utilizados en cirugía coronaria se ha realizado utilizando un conjunto de parámetros que permite reducir y seleccionar la información más relevante.

Los parámetros de la caracterización del comportamiento mecánico más interesantes para el estudio de un bypass son el diámetro y la pendiente de la curva presión-diámetro en la zona de presiones fisiológicas, obtenidos con los ensayos de presión-diámetro.

En la figura 1 se muestra el diámetro D_{100} de los diferentes tipos de vasos, medido a p=100mmHg, la presión fisiológica de la arteria coronaria, y con el alargamiento longitudinal in vivo. La figura 2 muestra los valores del modulo presión-diámetro $E_{pD}=\Delta D/\Delta p$ en la zona de trabajo como injerto (80-120 mmHg) en función de la edad.

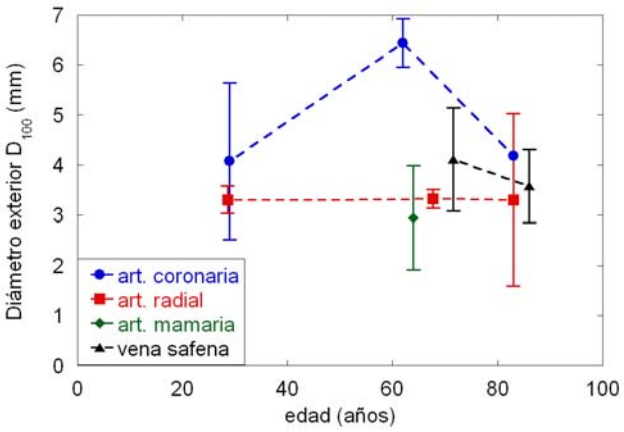


***Figura 1**. Diámetro exterior D_{100}., medido a p=100mmHg, con el alargamiento longitudinal in vivo de diferentes tipos de vasos*

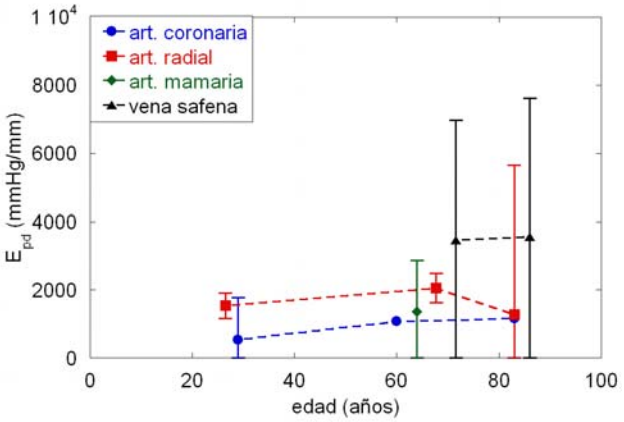


***Figura 2.** Rigidez $E_{pd}=\Delta D/\Delta p$ en la zona de trabajo como injerto (80-120 mmHg) de diferentes vasos.*

A partir de la curva tensión-alargamiento obtenida con el ensayo de tracción uniaxial, se ha determinado la tensión de rotura en la dirección circunferencial y longitudinal. Estos parámetros permiten estudiar el efecto de la edad en las propiedades mecánicas y comparar los diferentes vasos entre sí.

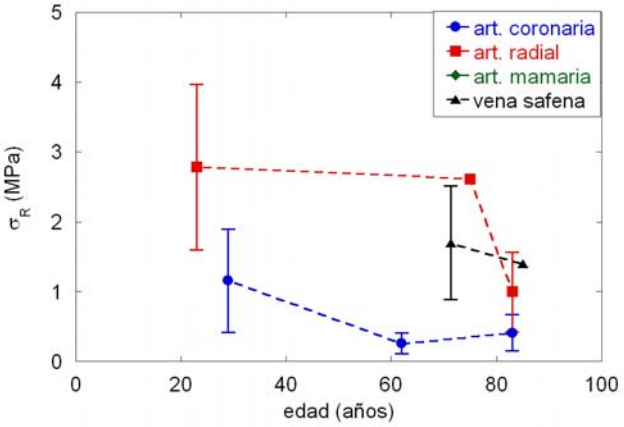


***Figura 3.** Tensión de rotura de la dirección circunferencial de diferentes vasos.*

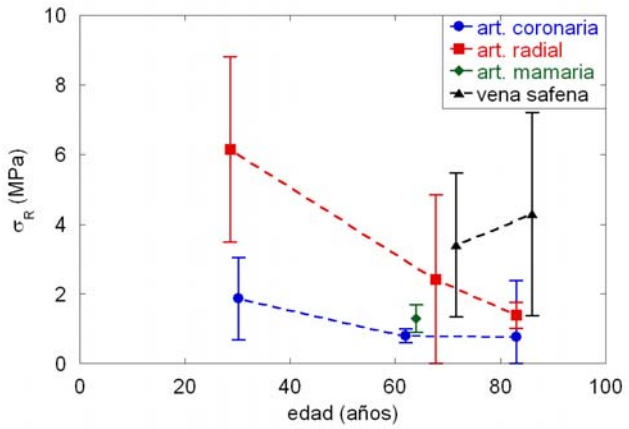


Figura 4. Tensión de rotura de la dirección longitudinal de diferentes vasos.

4 Discusión y Conclusiones

Desde hace tiempo se conoce que evitar el desarrollo de tensiones excesivas en la zona de anastomosis y reducir el tamaño de la cicatriz son dos requisitos básicos para reducir el riesgo de fracaso de un injerto vascular. Los cirujanos, además de emplear una sutura adecuada, buscan que en el caso de la anastomosis término-terminal los conductos tengan un calibre similar, evitando una excesiva diferencia de diámetro entre la arteria coronaria y el injerto.

Los diámetros de las arterias radiales y mamarias, aunque más pequeños que los de la arteria coronaria para todas las edades, guardan la suficiente proximidad para poder realizar la intervención. También son válidos los diámetros de la vena safena. (Figura 1)

En la figura 2 se observa que prácticamente todos los vasos ensayados tienen una rigidez superior a la coronaria, si bien la arteria mamaria y los vasos de arteria radial de más edad son los que presentan mayor similitud. Las venas safenas muestran en general valores más rígidos.

En las figuras 3 y 4 se observa que los valores de la tensión de rotura de la arteria coronaria se encuentran entre los más bajos en ambas direcciones. Los injertos proporcionan paredes vasculares más resistentes, especialmente en dirección longitudinal. Las arterias coronarias muestran menor influencia de la orientación en la tensión de rotura.

Comparando mecánicamente el comportamiento de las arterias coronarias y de otros tipos de vasos utilizados en el bypass coronario se puede destacar que las arterias radiales y mamarias tienen diámetros suficientemente aproximados a los de la arteria coronaria y su rigidez es parecida para todas las edades. Las venas safenas muestran también diámetros parecidos, pero tienen rigideces más altas y dispersas. Además se ha constatado que todos los injertos tienen tensiones de rotura mayores que la arteria coronaria.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Ministerio de Educación y Ciencia a través del proyecto MAT2005-6320, a la Comunidad de Madrid a través de los programas ESTRUMAT-CM (MAT/77) y MADR.IB-CM/S-SAL/0312/2006 y a la Fundación Agustín de Betancourt y a Conicyt (Chile) a través de becas de investigación.

Referencias

[1] *Cardiovascular disease*. World Health Organization Media Center. Fact Sheet nº 317, 2007.

[2] Monguió E, Castedo E, Cabo RA, Maicas C, Serrano Fiz S, Burgos R, García Montero C, Téliez G, Ugarte J, Aneurisma coronaria gigante y enfermedad de dos vasos en un adulto joven, *Anales de Cirugía Cardiaca y Vascular*, vol 11, sup 2, 2005, pp 111-114.

[3] Atienza JM, Guinea GV, Rojo FJ et al., Comportamiento termomecánico de los vasos sanguíneos humanos. *Anales de Mecánica de la Fractura*, vol 23, sup 2, 2006, pp 575-580.

[4] Holzapfel G. Nonlinear Solid Mechanics. A continuum Approach for Engineering. Willey, 2000.

[5] Humphrey JD. *Mechanics of the arterial wall: review and directions*. Crit Rev Biomed Eng, vol 23, sup 1-2, 1995, pp 1–162.

Simulación del algoritmo de calibración del monitor de glucosa en tiempo real Guardian RT® y evaluación de su incertidumbre.

P.A. Moreno[1,4], M.E. Hernando[1,4], J.J. Serrano Olmedo[1,4], M. Rigla[2,4], G. García[1,4], A. de Leiva[3,4] y E.J. Gómez[1,4]

[1]Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid
<pmoreno;elena;egomez;ggarcía>@gbt.tfo.upm.es; jjserran@etsit.upm.es

[2] Servicio de endocrinología y nutrición, Corporación Sanitaria Parc Tauli, Sabadell

[3] Servicio de endocrinología y nutrición, Hospital Sant Pau, Barcelona

[4]CIBER-BBN: Network of Research for Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine, Madrid.

Resumen

Se ha realizado un estudio del algoritmo de calibración y representación de los valores de glucosa del monitor continuo de glucosa en tiempo real Guardian RT®, con el fin de valorar la incertidumbre de sus medidas. Se ha utilizado una patente relacionada con dicho sistema para obtener el algoritmo más aproximado posible al ejecutado por el dispositivo. A través de la comparación realizada con el sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo diferido CGMS Gold®, validado muy positivamente en experimentos clínicos, hemos logrado obtener de manera cualitativa la incertidumbre y fiabilidad que presentan los valores de glucosa suministrados por el sistema objetivo del estudio. En última instancia, el objetivo final es obtener el mínimo número de tomas de muestra de sangre necesarias para calibración de los monitores manteniendo una fiabilidad suficiente para su uso clínico.

1. Introducción

El presente trabajo de investigación se centra en el campo del seguimiento de pacientes con diabetes, una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la población mundial [1]. En aquellos casos en que los que se precisan tratamientos con insulina, los pacientes deben calcular la dosis previa a una comida, en función del nivel de glucemia y de la previsión del contenido en carbohidratos de la ingesta.

En la práctica clínica habitual, la medida de la glucosa se realiza de forma intermitente (3-7 medidas/día) por medio de glucómetros en los que el paciente introduce una gota de sangre y devuelven la concentración de glucosa capilar.

El ideal sería disponer de medidores no invasivos que registraran la glucosa de forma continua. Existen dispositivos comerciales, pero aún no se utilizan de forma generalizada debido a su alto precio y su baja precisión. La mayoría de estos monitores comerciales se basan en un sensor que se inserta en la zona subcutánea y mediante un principio enzimático, conocido como glucosa oxidasa, genera una señal de corriente eléctrica proporcional a la concentración de glucosa en el líquido intersticial. Estos sistemas requieren ser calibrados varias veces al día con valores de glucemia capilar obtenidos de un glucómetro para reajustar la sensibilidad del sensor.

Los sensores continuos más interesantes para ayudar a los pacientes a ajustar su terapia son los que presentan las medidas en tiempo real, como es el caso del Guardian RT® de Minimed Medtronic, pero podrían tener una menor incertidumbre que los sensores equivalentes que presentan la información de forma retrospectiva, como el CGMS Gold® del mismo fabricante. La posible pérdida de precisión es debida principalmente al algoritmo de calibración y de reconstrucción de los datos. En los sensores retrospectivos se reconstruye cada punto de glucosa teniendo en cuenta tanto calibraciones pasadas como posteriores al instante representado, mientras que en los sensores en tiempo real, sólo se dispone de las calibraciones pasadas.

En este trabajo se reproduce el algoritmo de calibración del sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real Guardian RT®, para poder realizar el posterior estudio del funcionamiento del sistema validando la fiabilidad de sus resultados en comparación con el sistema en tiempo diferido CGMS Gold®.

El objetivo global del trabajo es aportar argumentos para obtener el mínimo número de calibraciones necesarias para el Guardian RT®, manteniendo en sus mediciones la suficiente incertidumbre para no suponer un peligro para la salud del paciente.

2. Métodos

Podemos clasificar el objetivo general del trabajo en dos fases:

- Reconstrucción de los valores de glucosa proporcionados por el Guardian RT® a partir de las medidas capilares de calibración y de los datos de corriente eléctrica obtenidos por el sensor del dispositivo.
- Validación del funcionamiento interno del Guardian RT® mediante la comparación de sus valores de

glucosa recreados a partir de los datos de corriente del sensor del CGMS Gold®, con los valores originales obtenidos por el sistema en tiempo diferido.

Se ha dispuesto de datos de glucosa obtenidos en dos registros de ocho y seis pacientes respectivamente, que utilizan simultáneamente los sensores Guardian RT® y CGMS Gold® insertados en el abdomen a menos de 3cm de distancia, durante un período de registro de 72 horas con medidas cada 5 minutos. Ambos sistemas utilizan los valores de glucosa capilar proporcionados por el glucómetro One Touch Ultra® para el proceso de calibrado. Los relojes de los sensores y del glucómetro han sido previamente sincronizados.

Para simular el mecanismo de obtención de los valores de glucosa del sistema Guardian RT®, de manera que la diferencia entre los valores de glucosa reconstruidos y los proporcionados por el dispositivo sea lo más pequeña posible, utilizamos como documentación la patente *Real Time Self-Adjusting Calibration Algorithm[2]*. En ella se utiliza la siguiente fórmula para obtener los valores de glucosa (*BGlevel*), medidos en mg/dl, a partir de la corriente (*ISIG*), medida en nA, proporcionada por el sensor:

$$BG_{level} = slope \cdot ISIG$$

El término *slope* hace referencia a la pendiente de una recta que se obtiene de la ecuación anterior, este término variará con cada nueva medida capilar que se introduzca en el monitor para realizar el calibrado. La patente revisada propone un mecanismo de auto-ajuste del *slope* basado en el diagrama de flujo de la Figura 1.

El diagrama está regido por una serie de criterios donde se realizan comprobaciones a distintas relaciones entre pares de puntos denominados *Calibration Factor (CF)*, que vienen dados por la siguiente expresión:

$$CF = \frac{BG_{calib}}{ISIG_{calib}}$$

Donde BG_{calib} corresponde al valor de glucosa capilar utilizado para la calibración, e $ISIG_{calib}$ al valor de corriente proporcionado por el sensor en el instante de calibrado.

Las comprobaciones realizadas en los criterios nos muestran si ha habido un fallo en el sensor, si se ha producido un cambio en la sensibilidad del mismo o si únicamente ha sido ruido lo que ha alterado el proceso de lectura. Para determinar estas posibles situaciones se establecen determinados umbrales cuyos valores dependen de cada sensor y no son especificados en la patente [2]. Estos valores son cruciales ya que regularán el flujo de funcionamiento del diagrama y determinarán la forma de calculo del *slope*, y por tanto los valores de glucosa obtenidos.

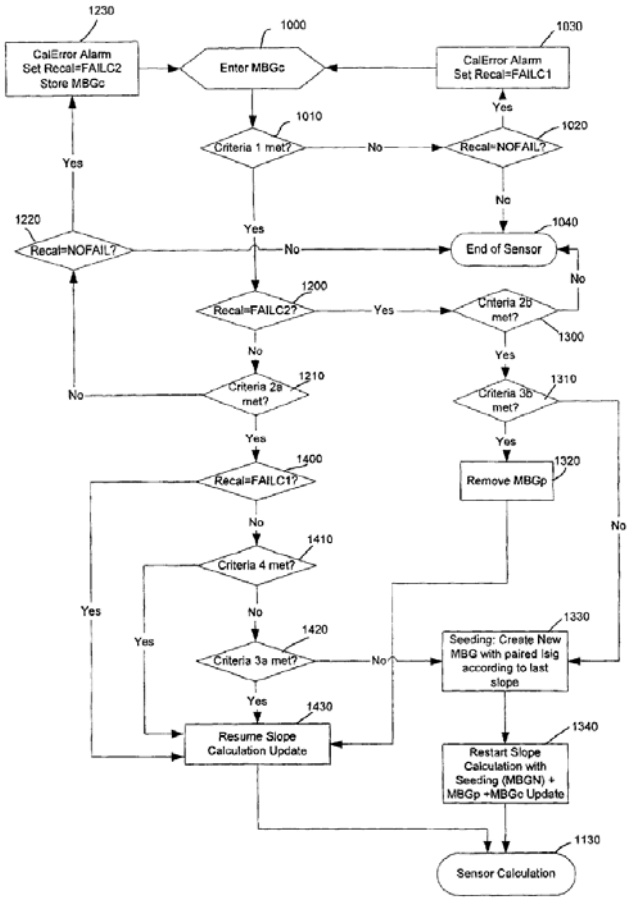


Figura 1. *Diagrama de flujo del procedimiento de auto-ajuste del Guardian RT®*

En este trabajo hemos tenido que adaptar el algoritmo de reconstrucción del diagrama de flujo, utilizando los datos de calibración y corriente del sensor, ya que el funcionamiento descrito en la patente no era del todo correcto.

En dicho diagrama encontramos 4 umbrales, *threshold1* y *threshold2* asociados al criterio 2a y 2b donde se comprueba si la estimación del *slope* es muy diferente al *Calibration Factor* asociado al punto de calibración, lo cual determinaría un fallo en el sensor. Por otra parte los umbrales *threshold3* y *threshold4* asociados al criterio 4 determinan si es necesario un reajuste en la sensibilidad del sensor.

Los umbrales se han fijado empíricamente para que los valores de glucosa obtenidos sean lo más parecidos posible a los valores originales suministrados por el Guardian RT®. Con los datos derivados de los criterios se han ido proporcionando valores orientativos a cada umbral, de tal manera que su cumplimiento produjera una reducción en la diferencia entre los valores de glucosa obtenidos a través de nuestra simulación (*BGrecons*) y los proporcionados originariamente por el sistema (*BGlevel*).

Para cuantificar esta diferencia hemos utilizado el error cuadrático medio expresado en la siguiente fórmula, siendo N el número de valores de glucosa obtenidos en un registro de 72 horas:

$$error = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N}(BGlevel_i - BGrecons_i)^2}{N}}$$

Una vez obtenida la mejor aproximación del mecanismo de reconstrucción se puede realizar la comparación de los sistemas Guardian RT® y CGMS Gold®. La manera de proceder consiste en aplicar el diagrama de flujo anterior con los datos de corriente (*ISIG*) obtenidos del sistema en tiempo diferido, y los respectivos valores de calibración. De esta forma obtenemos el hipotético resultado que nos ofrecería el Guardian RT® en el caso de tener los mismos valores de ISIG y calibración que el CGMS Gold®, pudiendo así establecer una comparación entre ellos a partir de los valores de glucosa obtenidos. Ésto ha permitido validar cualitativamente el funcionamiento y la incertidumbre del Guardian RT®.

Tomaremos los valores del CGMS Gold® como referencia debido a que presentan una mayor fiabilidad por realizarse la monitorización en tiempo diferido, siendo el más utilizado y validado en experimentos clínicos [3]. Y al igual que en la parte de simulación, utilizaremos para medir la diferencia entre los valores de los sistemas el error cuadrático medio expresado en la anterior fórmula.

3. Resultados

Se han podido establecer los umbrales *threshold1* y *threshold2* con valores de 64 y 80 respectivamente, pero no así los umbrales *threshold3* y *threshold4* debido a que hemos llegado a numerosas contradicciones que nos han obligado a desechar el criterio 4. De esta misma manera no hemos podido tener en cuenta el criterio 1 que comprueba que el *Calibration Factor* se encuentra en un determinado rango. El resto de criterios enunciados se ajustan a las especificaciones que se dan en la patente [2].

La siguiente tabla representa los errores obtenidos para cada paciente en la simulación del funcionamiento del Guardian RT® siguiendo la fórmula del error cuadrático expuesta anteriormente.

Paciente (Registro 1)	**error (mg/dl)**	**Paciente (Registro 2)**	**error (mg/dl)**
cgs	8,17	*cgs*	19,31
ebp	13,94	*ebp*	13,11
ebp2	9,07	*ebp2*	11,18
meg	12,10	*meg*	5,56
sca	28,45	*sca*	6,35
tao	11,23	*tao*	11,65
top	14,64	*top*	6,12
dlr	4,08		

Tabla 1. *Resumen de errores reconstrucción de Guardian RT®*

Obteniendo como promedio total de todos los errores calculados un 11,62 mg/dl. Si representamos los valores de glucosa originales (*BGLevel*), los obtenidos mediante la simulación (*BGRecons*) y los puntos de calibración (*BGCalib*), tenemos, como ejemplo, para el paciente *ebp* en su registro 2 la siguiente figura (Figura 2):

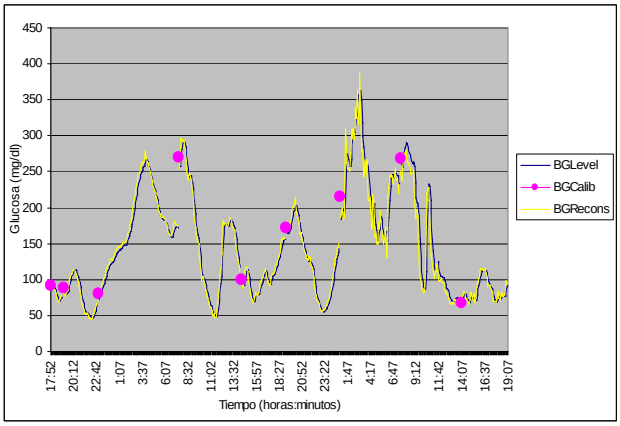


Figura 2.*Representación del Registro 1 del paciente ebp2*

En cuanto a la comparación entre Guardian RT® y el CGMS Gold®, los errores obtenidos respecto a la diferencia entre los valores proporcionados por el sistema en tiempo diferido y los del sistema en tiempo real son los siguientes:

Paciente (Registro 1)	**error (mg/dl)**	**Paciente (Registro 2)**	**error (mg/dl)**
cgs	30,00	*cgs*	36,49
ebp	38,61	*ebp*	28,07
ebp2	37,02	*ebp2*	43,25
meg	20,14	*meg*	41,54
sca	22,67	*sca*	22,28
dlr	22,89		

Tabla 2. *Errores Guardian RT® vs CGMS Gold®*

Donde el promedio de todos los errores es de 31,18 mg/dl. Escogiendo un paciente, por ejemplo *sca* en su segundo registro, para representar sus datos gráficamente vemos que la diferencia entre los dos sensores no es despreciable (Figura 3):

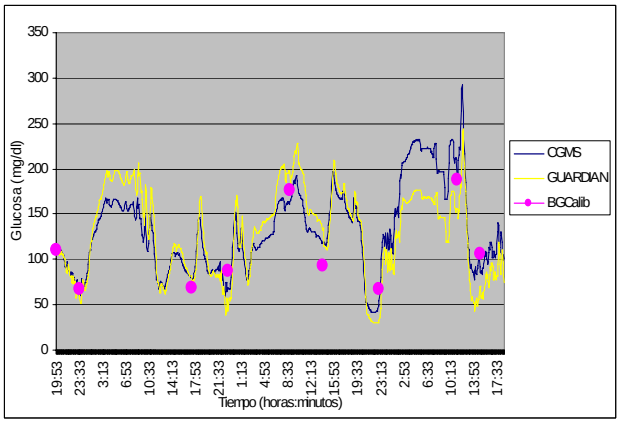


Figura 3.*Comparación Guardian RT® vs CGMS Gold® de paciente sca - Registro 2*

4. Conclusiones

Se ha propuesto para obtener el mecanismo de obtención de valores de glucosa la aplicación de la patente *Real Time Self-Adjusting Calibration Algorithm.[2]*, que a la vista de los resultados nos ha proporcionado una aproximación bastante fiable del algoritmo que utiliza el Guardian RT®. Por otra parte hemos utilizado el sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo diferido para validar la incertidumbre de los valores de glucosa proporcionados por el Guardian RT®.

Como podemos apreciar en los resultados de la primera parte del trabajo (Tabla 1 y Figura 2), la simulación es bastante fiable respecto a los datos originales. Además los errores obtenidos nos indican que el mecanismo de simulación es óptimo, con lo que tenemos una aproximación válida para proceder a realizar la comparación del Guardian RT® con el CGMS Gold®. Por tanto se ha conseguido un algoritmo de reconstrucción, que actualmente se encuentra en una segunda fase de depuración y ajuste, lo suficientemente aceptable para reconstruir con fiabilidad los valores proporcionados por el Guardian RT®.

Viendo los resultados de la Tabla 2 y de Figura 3 podemos decir que la fiabilidad del Guardian RT® no es tan óptima como la del CGMS Gold®, ya que existe una diferencia de unos 31,18 mg/dl entre los dos sistemas. La falta de precisión del sensor contínuo puede llevar a tomar decisiones de administración de insulina (o ausencia de la misma) peligrosas para la salud del paciente que puede llevarle a estados de hiperglucemia o hipoglucemia. Esto implica que los pacientes deben tomar con relativa precaución los valores proporcionados con el Guardian RT®.

Por tanto el comportamiento del Guardian RT® es peor que el CGMS Gold® utilizando el mismo número de calibraciones. Con lo que respecto al objetivo global del trabajo no hemos conseguido argumentos necesarios para obtener el número mínimo de calibraciones. Todo lo contrario, se debería analizar si la diferencia entre los dos sistemas disminuiría aumentando el número de calibraciones, lo que se propone para trabajos futuros.

Referencias

[1] World Health Organization, Fact Sheet N° 312. *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html.*

[2] Shin J, Holtzclaw K. *Real Time Self-Adjusting Calibration Algorithm*. Patent No: US 6.895.263 B2. United States Patent, 2005.

[3] Pagina web de Minimed Medtronic© Finlandia. Continuous Glucosa Monitoring. *http://www.medtronic.fi/UK/health/diabetes/cgms.html* (Consultada en Abril 2008)

[4] *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 8, núm 3, 2006, pp 318-325 (ISSN)

[5] *Diabetes Care,* vol. 25, 2002, pp 889-893 (ISSN)

[6] *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 8, núm 3, 2006, pp. 347-358 (ISSN)

Estimación de la incertidumbre del monitor continuo de glucosa en tiempo real GuardianRT®

J.J. Serrano Olmedo[1,4], M.E. Hernando[1,4], M. Rigla[2,4], P.A. Moreno[1,4], A. de Leiva[3,4] y E.J. Gómez[1,4]

jjserran@etsit.upm.es, elena@gbt.tfo.upm.es

[1]Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid

[2] Servicio de endocrinología y nutrición, Corporación Sanitaria Parc Tauli, Sabadell

[3] Servicio de endocrinología y nutrición, Hospital Sant Pau, Barcelona

[4]CIBER-BBN: Network of Research for Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine, Madrid.

Resumen

Se ha calculado una evaluación de la incertidumbre que podría ser asignada a la medida de glucosa intersticial realizada por los monitores en tiempo real GuardianRT® de la empresa Medtronics®. La incertidumbre proviene de las diferencias encontradas entre las medidas de concentración de glucosa capilar obtenidas en ciertos instantes con el glucómetro One Touch Ultra® y el valor ofrecido por el monitor en esos mismos instantes. Las medidas del glucómetro son utilizadas por el monitor para recalibrar dinámicamente su sensibilidad. En el trabajo se expone un análisis estadístico de los resultados obtenidos, del cual se deduce, principalmente, una incertidumbre dependiente del nivel de glucosa (tanto mayor cuanto más alejado del nivel de normoglucemia) debido a un sesgo en el sentido de minorar las excursiones del nivel de glucosa respecto del nivel de referencia dado por el glucómetro. Finalmente se propone un procedimiento de calibración y eliminación del sesgo que podría reducir notablemente la incertidumbre encontrada. No obstante, dada la relevancia de la propuesta, se concluye la necesidad de corroborar los resultados tras un análisis con más datos.

1. Introducción

Los medidores continuos de glucemia, o monitores, realizan medidas de ésta a intervalos de tiempo de pocos minutos. En particular, los que utilizan la concentración de glucosa intersticial mediante técnicas amperométricas, necesitan ser recalibrados con cierta frecuencia (varias veces al día). Por tanto, son necesarias numerosas extracciones de sangre capilar a partir de la cual se obtiene la glucemia real, cuyo valor es introducido en los dispositivos para su calibrado. Es conveniente, entonces, elegir un procedimiento de calibrado que encuentre un equilibrio aceptable entre la necesidad de realizar extracciones de muestras de sangre para las recalibraciones y la necesidad de disponer de medidas de calidad suficiente instante a instante [1]. Es decir, el conocimiento de la incertidumbre resultante de distintos procedimientos de calibración es esencial para poder elegir el más adecuado según la calidad necesaria para cada uso concreto de la información que el monitor proporciona.

En el caso de los monitores en tiempo real, el problema de la calidad se agudiza. En efecto, solamente disponen de los calibrados previos para determinar la sensibilidad del instrumento en cada instante posterior. Así, cuanto más tiempo pasa desde la última calibración, más arriesgada es la medida instantánea que proporciona pues cabe que la sensibilidad esté derivando. Esto no afecta a los denominados monitores ciegos, que proporcionan las medidas al final y no instantáneamente. Utilizan todas las calibraciones para determinar la sensibilidad del instrumento en cada medida, lo que les permite eliminar más eficazmente los efectos de las derivas entre calibraciones.

Presentamos, en concreto, estimaciones de la incertidumbre y de errores sistemáticos que afectan al sensor continuo de glucosa GuardianRT® (Medtronic®, Minimed®, Northridge, CA). A partir de nuestros resultados proponemos procedimientos para minimizar ambos.

2. Métodos

Se han considerado datos de glucosa obtenidos por ocho pacientes con diabetes tipo 1, tratados con bombas de insulina que simultáneamente utilizaban el monitor ciego de glucosa CGMS-Gold® y el monitor en tiempo real de glucosa GuardianRT® por dos lapsos continuados de 72 horas divididas en 3 periodos diferentes en función de la calibración. La inserción de los dos dispositivos se realizaba en el abdomen a menos de 3 cm de distancia. Se utilizó el glucómetro de glucosa capilar One Touch Ultra® para obtener valores de glucosa para el calibrado y para comparación. Los relojes temporales de los monitores y del glucómetro de glucosa capilar fueron sincronizados al inicio de cada registro.

Los pacientes siguieron tres protocolos de calibración del GuardianRT®: antes de las comidas (estrategia preprandial), después de las comidas (estrategia postprandial) y calibración antes y después de las comidas (estrategia mixta). El monitor CGMS-Gold®, que siempre fue calibrado con medidas preprandiales, se utiliza como referencia, en el sentido de que su incertidumbre es considerada como patrón de calidad

[2,3]. Así, se ha analizado el comportamiento de los dos sensores respecto a las mismas medidas de glucosa capilar. Para el monitor en tiempo real se analiza la influencia de cada una de las tres estrategia de calibración.

En todo caso, si el glucómetro usado para obtener los valores de calibración tuviera un sesgo, o más o menos incertidumbre, no podría apreciarse en este análisis puesto que sus medidas se toman como valores de referencia. Por tanto, se calcula el error, a partir del cual se estima la incertidumbre, exclusivamente como la diferencia entre los valores de glucosa usados para calibración y los ofrecidos por el monitor GuardianRT® en los mismos instantes.

Por otro lado, también han sido recogidos los datos de derivada temporal de la corriente del sensor amperométrico por dos motivos. Su variación temporal se debe a una combinación de variación a corto plazo de la concentración de glucosa, y, a plazo más largo, de la deriva irreversible propia de la evolución del sensor, responsable final de la limitación de su vida útil a pocos días. La deriva es, también, la causa de la necesidad de las continuas recalibraciones, pudiendo así afectar a la incertidumbre. Pero, además, entre el momento de la extracción de la sangre y el momento de la medida con el glucómetro transcurre un tiempo breve, si bien no controlado del todo, como depende del modo de hacer de cada paciente variará poco entre calibrados. Es el instante de la medida con el glucómetro en el que se establece la correspondencia temporal entre glucómetro y monitor. El monitor tiene en cuenta ciertos ajustes de tiempo en cuanto a la utilización de la glucemia capilar para su calibración. No se tiene en cuenta ningún reajuste en cuanto a la obtención del error. En definitiva ese tiempo no controlado podría ser también fuente de incertidumbre.

Los datos de error junto con los correspondientes en los mismos instantes de nivel de glucemia capilar y de derivada temporal de la corriente de los sensores han sido analizados estadísticamente Se utilizaron análisis de clasificación (ANOVA) y ajustes estadísticos (Pearson) para encontrar correlaciones significativas entre los tres conjuntos de datos cuando se agrupan por estrategias de calibración.

3. Resultados

La figura 1 muestra la comparación entre las medidas de glucosa para calibración (abcisas) y las proporcionadas por un dispositivo CGMS® para los mismos instantes (ordenadas). El ajuste a una recta es muy bueno (R muy alta). Además, esta recta es paralela y prácticamente coincidente con la recta de error nulo o ideal (la que une los extremos de los ejes). La mínima separación entre ambas rectas, constante en todo el margen, corresponde al casi inexistente error sistemático (sesgo) del monitor.

Las líneas paralelas a la recta ideal y ajustada delimitan la banda de error de la calibración. La desviación típica entre la distribución de valores alrededor del ajuste es σ = 18 mg/dl. Como el error sistemático es casi inexistente, este mismo valor puede tomarse como estimación de la incertidumbre, razonablemente constante en todo el margen.

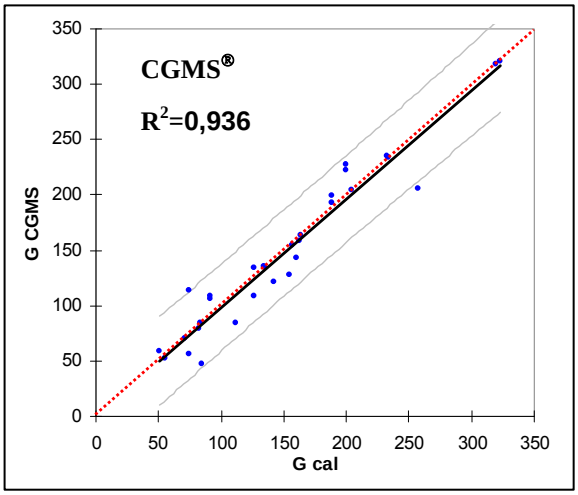


Figura 1. Curva de incertidumbres del CGMS

En la figura 2 se realiza una comparación y tratamiento de datos análogo al utilizado en la figura 1, pero con las medidas de dispositivos GuardianRT®.

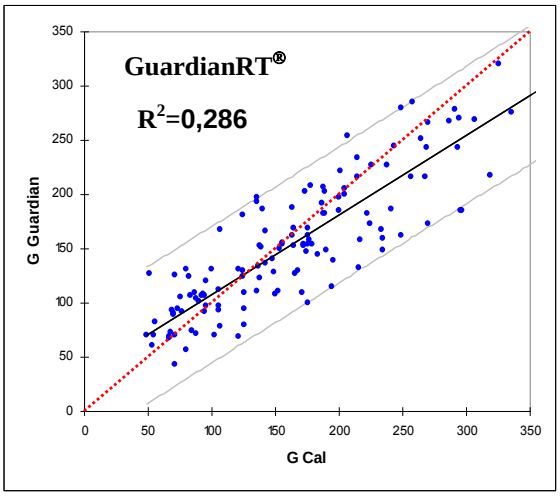


Figura 2. Curva de incertidumbres del GuardianRT® con todas las medidas utilizadas en el análisis estadístico.

La dispersión es mucho más amplia que en el caso del CGMS®, lo que indica una incertidumbre mucho mayor. Además, hay un sesgo muy claro ya que la recta que ajusta los datos se separa de la recta ideal de la siguiente forma:

- En medidas por debajo de 130 mg/dl el monitor sobrevalora el nivel de glucosa, llegando a no indicar hipoglucemia, estadísticamente hablando, hasta que el nivel de glucosa está por debajo de 50 mg/dl.
- En medidas por encima de 130 mg/dl el monitor infravalora el nivel de glucemia.

Las curvas correspondientes para estimación de incertidumbres aparecen en las figuras 3, 4 y 5.

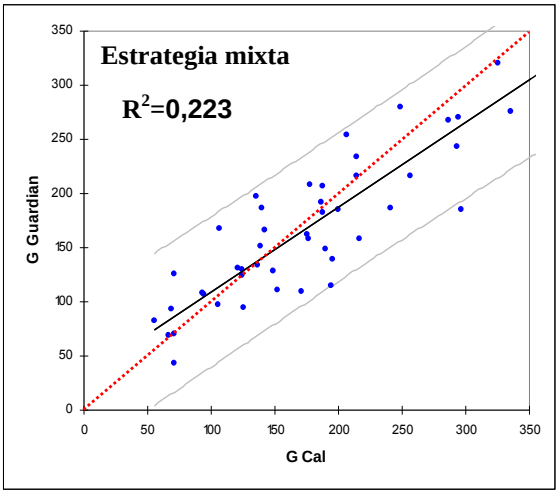


Figura 3. Curva de incertidumbres para estrategia mixta

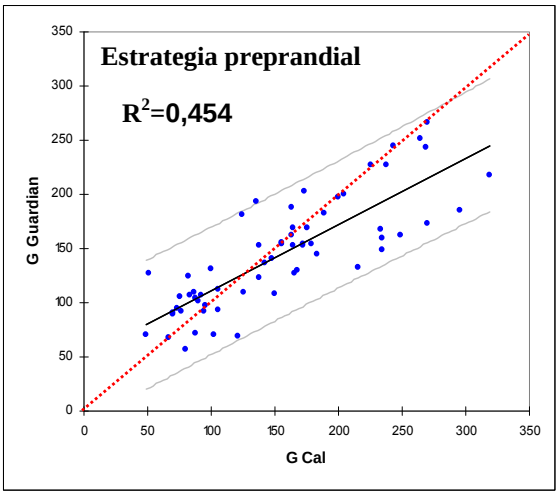


Figura 4.: Curva de incertidumbres para estrategia preprandial

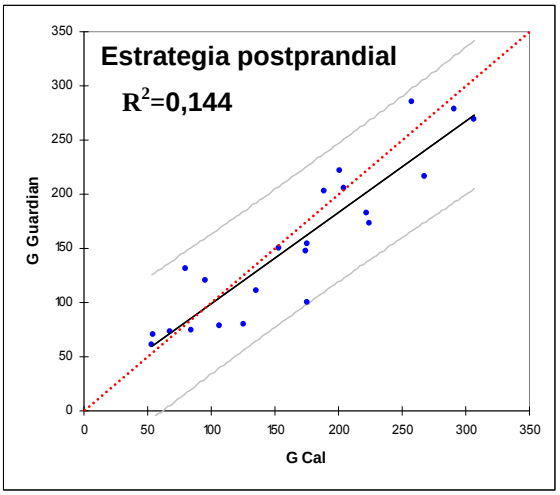


Figura 5. Curva de incertidumbres para estrategia postprandial

La Tabla 1 muestra los datos numéricos resultantes de los ajustes y análisis cuya expresión gráfica aparece en las figuras 2 a 5. En la parte superior se observa cómo solamente las medidas realizadas con estrategia de calibrado posprandial no ofrecen dependencia significativa (P > 0.05) con el nivel de glucosa: no hay sesgo. El sesgo en las demás estrategias es tan grande que, al considerar todos los datos incluyendo los de la estrategia posprandial, el conjunto presenta también sesgo.

Estrategia	x	y	R^2	P(Y=Media(Y))	dep.
todos	G Cal	error	0,286	<0,0001	Si
pre	G Cal	error	0,454	<0,0001	Si
post	G Cal	error	0,144	0,082	No
mixta	G Cal	error	0,223	0,001	Si

Estrategia	x	y	R^2	P(Y=Media(Y))	dep.
todos	dI/dt	error	0,183	<0,0001	Si
pre	dI/dt	error	0,179	0,001	Si
post	dI/dt	error	0,054	0,296	No
mixta	dI/dt	error	0,279	0,00014	Si

Residuos: σ	regresión global		regresión por grupos	
Estrategia	G Guard vs G Cal	error vs dI/dt	G Guard vs G Cal	error vs dI/dt
Todos	31,29	33,46	30,22	24,90
pre	29,93	35,20	28,57	19,17
post	29,70	31,66	28,46	27,11
preypost	33,67	31,90	33,01	29,98
P	0,568	0,77	0,416	<0,0001

Tabla 1. *Cálculos estadísticos sobre las curvas de incertidumbres.*

En la parte inferior de la Tabla 1 se presenta los errores residuales una vez eliminada las dependencias lineales (cuando las hay) como desviación típica de la dispersión resultante para todas las medidas, a modo de referencia, y por grupos según estrategia de calibrado. Hay dos columnas: en la de izquierda se considera una única regresión lineal para todos los valores (la regresión de la figura 2) mientras que en la de la derecha se ha utilizado como regresión lineal para el cálculo de los residuos la obtenida por cada grupo (las de las figuras 3 a 5). Como se puede observar los valores son muy parecidos en todos los casos. Coherentemente, la clasificación de los residuos por grupos no es significativa (P > 0.05) en ninguna de las dos columnas, es decir, que no se pueden distinguir los residuos en función del grupo del que provienen. Por tanto, la eliminación del sesgo dependiente del nivel de glucemia no disminuye significativamente la incertidumbre por estrategia. Tampoco la estrategia posprandial es significativamente mejor que las otras, a pesar de no tener ese sesgo.

Si nos fijamos ahora en la dependencia con la derivada temporal de la corriente del sensor, tenemos resultados diferentes. En la parte central de la Tabla 1, los resultados en cuanto a la posible dependencia o sesgo del error colectivo o por grupos según estrategias de calibrado repite en parte el cuadro de la dependencia con el nivel de glucemia. Para el caso de la derivada de la corriente la dependencia es menos clara cuando la hay (para todas las estrategias menos para la posprandial). Si

bien la significación toma valores convencionales por encima y por debajo de 0.05, aunque alejándose mucho menos de ese número de frontera en el análisis anterior, el índice de Pearson es mucho más bajo, que en la parte superior de la tabla. Es decir, los ajustes a rectas son mucho menos claros.

Por el contrario, las dos columnas de residuos para las regresiones respecto de la derivada de la corriente (no hay figuras que las muestren) son muy diferentes al caso del nivel de glucemia. La regresión lineal común a todos arroja residuos de valores similares a los encontrados ya y sin que puedan distinguirse por grupos ya que la significatividad es claramente superior a 0.05. Es el caso de los residuos con regresiones lineales por grupos de medidas donde aparece una clasificación significativa. Además, se observa que el residuo para la estrategia de la calibración preprandial es bastante menor que los demás. Es decir, la falta de sesgo de la estrategia posprandial con la derivada no implica tampoco en este caso una mejora respecto de otras estrategias. Sin embargo, la estrategia preprandial tiene un sesgo acentuado, que, si es eliminado, deja un residuo, la incertidumbre propiamente dicha, significativamente menor que la de las demás estrategias: 19.17 mg/dl.

4. Discusión

No se han considerado todavía dependencias respecto de otros aspectos de la medida. Por otro lado, el número de medidas utilizado, siendo elevado en conjunto, no lo es tanto una vez clasificadas por grupos. Por ello, los resultados hasta ahora son cuestionables, requiriendo una investigación más detallada, actualmente en curso. En concreto el número de puntos en la estrategia posprandial es relativamente pequeño.

Todavía no entendemos el origen del sesgo con el nivel de glucemia. Si fuera un problema derivado el procedimiento en que el monitor utiliza los datos de glucemia capilar para calibrado, el sesgo encontrado en las medidas del monitor sería independiente de la estrategia de calibrado, al revés de lo observado hasta ahora pues no hay sesgo en el grupo posprandial. Sin embargo, para el sesgo observado con la derivada temporal de la corriente podemos proponer una explicación, también por corroborar.

Cuando la corriente del sensor varía es porque la concentración de glucosa intersticial está variando. Así la relación numérica entre corriente del sensor y glucemia es distinta a la que hay en situación estacionaria debido a un retardo de algunos minutos en la propagación de la glucosa capilar al tejido circundante. Tengamos en cuenta, en primer lugar, que en el caso preprandial, la glucemia es más constante en el tiempo que en el caso posprandial [4] y, por lo tanto, la corriente del sensor varía más lentamente. Y en segundo lugar, que el monitor solo trabaja con constantes de proporcionalidad obtenidos a partir de niveles de corriente y valores de glucemia introducidos durante cada calibración [5]. En el caso preprandial, la incertidumbre en el tiempo que transcurre desde que se toma la muestra de sangre hasta que es medida por el glucómetro es poco relevante: los niveles de glucemia habrán cambiado poco, así que la calibración funcionará bien. En los casos, pocos, en que haya cierta variación de la glucemia las constantes obtenidas previamente, en general buenas, darán lugar a medidas con una variación de glucemia distinta a la real, pero con el mismo signo de variación y con magnitud inferior a la real. Es el hecho que refleja el sesgo encontrado, por lo que la substracción de este sesgo conlleva que el error residual sea pequeño. Por el contrario, en el caso posprandial, las constantes siempre se obtienen en momentos de fuertes cambios, por lo que difícilmente pueden servir de una vez para la siguiente, dando lugar a errores importantes y sin sesgo.

5. Conclusiones

La estrategia de calibración posprandial del GuardianRT® parece ser la más adecuada dado que, a falta de corroboración, no muestra dependencia lineal con el nivel de glucemia ni de su derivada, siendo la incertidumbre asociada similar a la de las demás estrategias, alrededor de los 30mg/dl. Siendo esta incertidumbre muy elevada [6], sin embargo, puede ser mejorada notablemente, hasta una incertidumbre de unos 19 mg/dl, equivalente a la del CGMS®, si se utilizara la estrategia preprandial seguida de un procesamiento de datos instantáneo que utilice la pendiente de la corriente del sensor (también proporcionada por el monitor) para eliminar el sesgo observado. Esta segunda solución podría ser útil para los futuros sistemas semi-automáticos de infusión de insulina propios de un páncreas virtual [8]. Resta, no obstante, aumentar el número de medidas para corroborar resultados.

Referencias

[1] Diabetes Research in Childrem Network, *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 8, núm 3, 2006, pp 318-325 (ISSN)

[2] Teresa P. Monsod, y otros, *Diabetes Care,* vol. 25, 2002, pp 889-893 (ISSN)

[3] Frederico F. R. Maia y Levimar R. Araújo, *Jornal de Pediatria*, vol. 81, núm 4, 2005, pp 293-297 (ISSN)

[4] Naomi Weintrob y otros, *Archives of Pediatric Adolescent Medicine*, vol. 158, 2004, pp 667-684 (ISSN)

[5] P. Moreno y otros, actas de CASEIB08, 2008

[6] Muriel Metzger y otros, *Diabetes Care*, vol. 25, 2002, pp 1185-1191 (ISSN)

[7] Frederick Chee y otros, *IEEE Transactions on information technology in biomedicine*, vol. 7, núm 1, 2003, pp 43–53 (ISSN)

Avances en el control de anestesia intravenosa

J. Albino Méndez[1], S. Torres[1], H. Reboso[1], J.A. Reboso[2], F. Miranda[2], L. Pérez[2]

[1] Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática y ATC, Universidad de La Laguna, Tenerife, ESPAÑA, jamendez@ull.es

[2] Departamento de Anestesiología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, ESPAÑA, jreboso@comtf.es

Resumen

En este trabajo se presentan resultados preliminares de experiencias de control de anestesia intravenosa en humanos. La droga administrada es propofol y la señal realimentada para el control es el Índice Biespectral. En el trabajo se muestran resultados de modelado de la farmacocinética y farmacodinámica de los pacientes. Se han empleado modelos fisiológicos y se han implementado con herramientas de simulación para su validación. Se presentan resultados con controladores Proporcional Integral. Posteriormente se han introducido elementos de filtrado para mejorar el transitorio observado en la evolución de la señal del Índice Biespectral. Las mejoras se presentan comparadas con los resultados sin filtro poniéndose de manifiesto el incremento en el rendimiento del controlador propuesto en este trabajo.

1. Introducción

Los avances que está sufriendo la rama del control automático de la anestesia en los últimos años han sido importantes [1]. El elemento fundamental que ha propiciado esto es la disponibilidad de indicadores del estado hipnótico del paciente. De hecho, el principal problema que aparecía en este proceso de control anestésico es que las variables básicas que definen un proceso anestésico adecuado (hipnosis, analgesia y relajación muscular) son variables no medibles.

En este trabajo el punto de interés es el control de hipnosis en intervenciones con anestesia general. Sin duda el problema crece en complejidad cuando se incorporan otras especificaciones como la relajación muscular y la analgesia. Para el control de la hipnosis las propuestas realizadas hasta el momento van en dos direcciones: control basado en señales y control basado en modelos.

En este trabajo se presentan avances en la línea de control basado en señales. En particular se presentan innovaciones en el control PI de anestesia intravenosa con propofol. El control PI es sin duda una solución fácil, sencilla y eficiente para el control de casi cualquier sistema. Como es bien conocido la puesta en marcha del controlador involucra el ajuste de dos parámetros: la ganancia proporcional y la ganancia integral. De la conveniente elección de estos parámetros dependerán las prestaciones del controlador. En casos como el de la anestesia, es especialmente importante garantizar un transitorio suave y estable en torno al valor de referencia. Diferentes trabajos publicados ofrecen resultados que si bien son estables muestran un comportamiento oscilatorio en torno a la referencia [2].

La propuesta en este trabajo es la de habilitar un mecanismo de compensación de estas oscilaciones de modo que se mejoran los márgenes de estabilidad del proceso y el paciente permanezca en un estado hipnótico menos oscilante. La línea de trabajo que se ha contemplado es la de tratar de incorporar la información del retardo de transporte presente en el sistema para corregir la salida del controlador PI y, de este modo, mejorar el rendimiento global del mismo. Estas primeras experiencias se han planteado en simulación y se han comparado con los resultados sin compensación.

2. Conceptos básicos de anestesia intravenosa con propofol

Para la descripción del proceso anestésico se suele utilizar la representación que se muestra en la Figura 1. Aquí se muestra una representación entrada-salida del proceso. Como se observa, se incluyen entradas manipulables como son los anestésicos, relajantes o sueros, y otras variables que son consideradas como perturbaciones sobre el sistema y que en principio no se pueden gobernar (estímulos quirúrgicos o pérdidas de sangre). Respecto a la salida existen variables tanto medibles como no medibles. En realidad el interés fundamental en anestesia está en las variables no medibles: hipnosis, analgesia y relajación muscular.

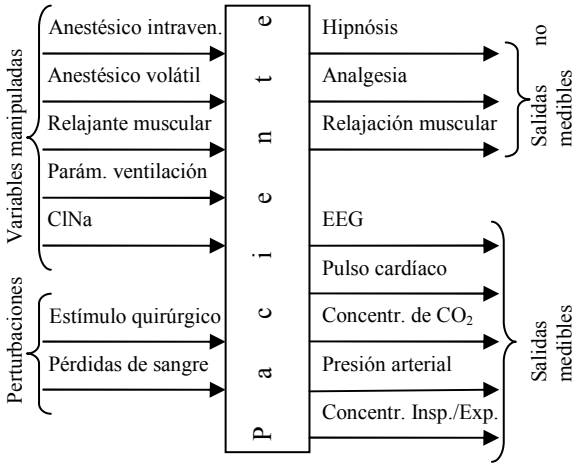


***Figura 1.**: Representación entrada/salida del proceso anestésico*

Para solventar el problema de que estas variables sean no medibles se trata de encontrar otras variables cuyo comportamiento nos permita estimar el valor de las variables deseadas.

Este trabajo se centra en el control de la hipnosis en humanos. La hipnosis es un término general que indica pérdida de conciencia y ausencia de recuerdos post-operación de los hechos ocurridos durante la intervención. Actualmente las técnicas admitidas como más eficientes para obtener una medida del grado de hipnosis se basan en el procesado de las señales del Electroencefalograma (EEG) [3],[4].

La variable que se tomará como indicador del grado de hipnosis es el índice biespectral (BIS). El BIS es un parámetro empírico, sin unidades, derivado del análisis del EEG que se relaciona lineal y directamente con el nivel de conciencia, su valor disminuye progresivamente a medida que disminuye el nivel de conciencia desde 100, que es el estado de máxima alerta posible, pasando progresivamente por la pérdida de las funciones corticales hasta 0, que es la ausencia de actividad eléctrica cortical y por tanto el estado de inconsciencia más profundo. De este modo se puede considerar al BIS como un índice dinámico que se correlaciona de forma óptima con el estado hipnótico: consciencia-inconsciencia, grados de sedación, capacidad de procesar y recordar información etc.

Los modelos más extendidos para representar la evolución del BIS son los modelos fisiológicos. Estos modelos constan de una parte farmacocinética (PK) que describe la distribución de droga en los órganos internos y una parte farmacodinámica (PD) que describe el efecto de la droga sobre las variables fisiológicas de interés.

El modelo PK mas extendido es el de Marsh que ha sido ampliamente estudiado y representa al paciente como un conjunto de tres compartimentos: central, rápido y lento (ver Figura 2) [5]. El compartimento central se corresponde con el volumen de sangre aparente del paciente (es el lugar donde se infunde la droga).

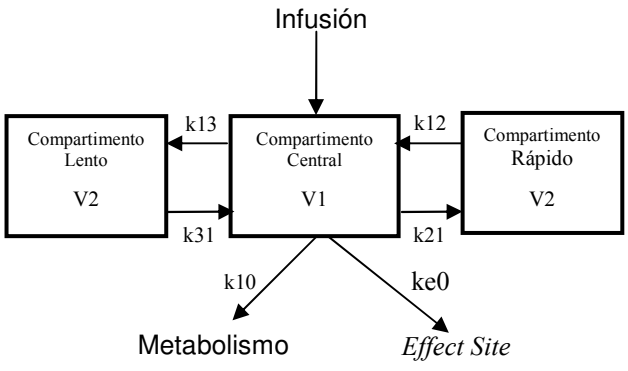


Figura 2. *Modelo compartimental*

Los compartimentos rápido y lento representan diferentes conjuntos de tejidos grasa y hueso. El modelo de Marsh queda definido por las siguientes constantes de difusión: k_{10} (eliminación metabólica), k_{12} (eliminación de rápido a central), k_{21} (eliminación de central a rápido), k_{13} (eliminación de central a lento) y k_{31} (eliminación de lento a central).

Desde el punto de vista del control de la hipnosis, la variable de interés no es la concentración en sangre sino la concentración en el lugar donde se produce el efecto sobre la variable controlada (*effect site concentration*). Así, cuando se mide simultáneamente la concentración de droga en sangre y el efecto en el cerebro, se observa una latencia en la acción de la droga que se manifiesta con un desplazamiento temporal entre el pico de concentración e sangre y el del efecto de la droga. Para incorporar este fenómeno en el modelo se añade un cuarto compartimento en el modelo conocido como *effect site* Este modelo se supone unido al central y que tiene volumen despreciable. La constante de difusión de este compartimento es ke0.

Si se define la variable C_i que representa la concentración en el i-ésimo compartimento, la distribución de propofol puede ser modelada asi:

$$V_1 \frac{\partial C_1}{\partial t} = V_2 C_2(t) k_{21} + V_3 C_3(t) k_{31} - V_1 C_1(t)(k_{10} + k_{12} + k_{13}) + u(t)$$

$$V_2 \frac{\partial C_2}{\partial t} = V_1 C_1(t) k_{12} - V_2 C_2(t) k_{21}$$

$$V_3 \frac{\partial C_3}{\partial t} = V_1 C_1(t) k_{13} - V_3 C_3(t) k_{31}$$

$$\frac{\partial C_e}{\partial t} = C_1(t) k_{e0} - C_e(t) k_{e0}$$

donde u(t) representa la velocidad de infusión de droga en el compartimento central. Esta expresión es lo que determina la farmacocinética de la droga.

La farmacodinámica del propofol, es decir, la relación entre la concentración en la zona efecto y el índice biespectral viene dada por una relación como la siguiente:

$$BIS = f(C_e)$$

La función f se suele tomar como un modelo EMAX cuyo perfil se adapta al proceso descrito:

$$\Delta BIS = \Delta BIS_{\max} \frac{C_e^{\gamma}}{C_e^{\gamma} + EC_{50}^{\gamma}},$$

$$\Delta BIS = BIS - BIS_0,$$

$$\Delta BIS_{\max} = BIS_{\max} - BIS_0.$$

BIS_0 corresponde al estado de vigilia, BIS_{max} representa el mínimo BIS alcanzable, EC_{50} representa la concentración

en el lugar de efecto para la cual el efecto es la mitad del valor máximo, γ representa la sensibilidad del paciente a pequeñas variaciones de concentración en el lugar de efecto. Este parámetro se puede ver como un índice de la no-linealidad del modelo. Normalmente se asume BIS_0 = 100 y BIS_{max} =0.

3. Control PI mediante realimentación del BIS

La estrategia de control empleada en este trabajo se basa en la realimentación del BIS mediante un controlador PI [6], [7]. La configuración del sistema de control se puede observar en la Figura 3. Los elementos que intervienen en el lazo de control son:

- Monitor de BIS: en nuestro caso hemos usado un monitor ASPECT A-2000. Este dispositivo es conectado mediante serial al PC para transmitir los datos de BIS.
- Programa de monitorización y control: este programa se ejecuta en un PC portátil y en el se implementan las rutinas de control. La interfaz con los dispositivos será a través de línea serial.
- Bomba de infusión: es el dispositivo actuador y es gobernado desde el PC.

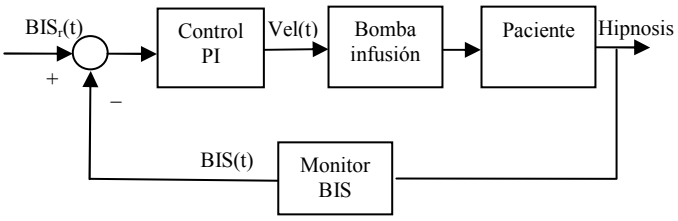


Figura 3.*Diagrama de control de hipnosis mediante PI*

El procedimiento de puesta en marcha del controlador conlleva dos etapas. Una primera etapa en la que se infunde un bolo manual para llevar al paciente en torno al valor objetivo de BIS y a partir de este momento se inicia el modo automático con el PI.

En las pruebas realizadas se ha considerado un BIS objetivo (BISr) de 50 mientras que el periodo de muestreo y actuación es de 5 segundos. El ajuste de las constantes del controlador de ha realizado de forma empírica intentando conseguir un transitorio suave y una respuesta estable. Una vez programadas todas las alarmas de seguridad se han realizado pruebas sobre pacientes en quirófano.

Los resultados obtenidos han sido satisfactorios pues se consigue mantener el nivel de hipnosis del paciente en torno al BIS de referencia. En la Figura 4 se puede observar el comportamiento en una de las experiencias (velocidad de infusión y evolución del BIS). Como se aprecia el sistema queda estabilizado en torno al valor de referencia con una oscilación de magnitud aproximadamente de ±10 unidades.

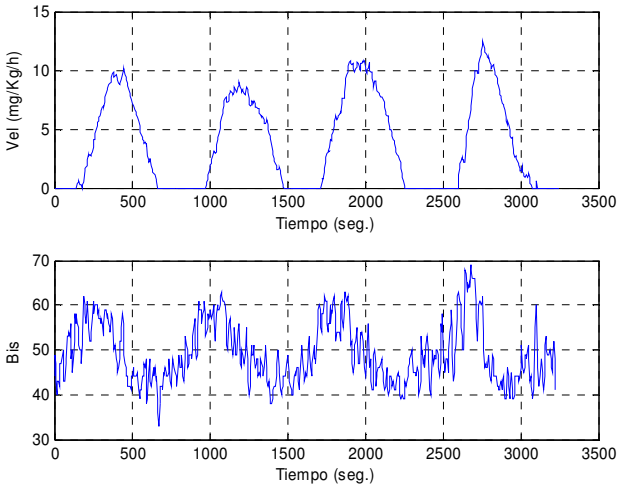


Figura 4.*Resultados de un experiencia de control automático de la hipnosis en anestesia mediante un controlador PI.*

4. Compensación del retardo

Como se muestra en el apartado anterior el controlador PI tiende a ofrecer oscilaciones en torno al valor de consigna. En esta sección se modifica el algoritmo para compensar estas oscilaciones y obtener un transitorio mejor. Los resultados que se presentan son en simulación después de haber ajustado el modelo del paciente.

4.1. Ajuste del modelo

Para llevar a cabo ensayos en simulación del algoritmo diseñado se sintetizó un modelo fisiológico para describir la dinámica del paciente. Como se ha comentado, el modelo consta de dos partes: farmacocinética y farmacodinámica. El ajuste de los parámetros del modelo se realizó mediante simulación

Tras el ajuste realizado, los parámetros que se tomaron para la farmacocinética fueron: k10=0.006 k12=11.0; k21=14.04, k13=10.02, k31=283.50 y ke0=0.0063. Por su parte la farmacodinámica se modeló con los siguientes parámetros: EC50=610.0, γ=1.5, BIS_0 =100 y BIS_{max}=0.

Para validar el modelo se comparó la respuesta simulada con la real. Los resultados obtenidos avalan la bondad del modelo. En la Figura 6a) se puede ver esta comparación.

4.2. Predictor de Smith

La propuesta realizada en este trabajo para mejorar el comportamiento del sistema se basa en compensar el efecto del retardo de transporte presente en el sistema. El origen de este retardo está en el tiempo que transcurre desde de que se da la orden a la bomba infusora hasta que la droga se distribuye por el compartimento central. La mayoría de los trabajos existentes no consideran explícitamente la presencia de este retardo en los modelos planteados. De hecho en la sección 2 no se ha considerado retardo en el sistema. Sin embargo, en la práctica se encuentra que es posible considerar pequeños retardos del orden de 1 o 2 minutos desde que se activa la bomba hasta que la droga se distribuye en el compartimento

central. Bajo esta hipótesis se ha planteado el desarrollo de un compensador para este efecto. El planteamiento considerado en este trabajo consiste en incorporar un predictor de Smith al controlador PI [8].

Como es bien conocido la formulación básica del predictor de Smith no contempla la aplicación a sistemas no lineales como el que se presenta en este trabajo. Lo que se ha hecho para adaptar el predictor de Smith es considerar una aproximación del paciente como un sistema de primer orden más un retardo. Así la configuración que se ha empleado en este trabajo es la que se considera en la Figura 5. Para las pruebas realizadas se ha considerado un retardo de entre 90 y120 segundos. En la figura 6b) se presentan los resultados obtenidos para el paciente de la Figura 4. Obsérvese que la evolución del BIS con el predictor (línea continua) es mucho mejor, amortiguándose la señal en torno al valor de referencia (en ausencia de perturbaciones).

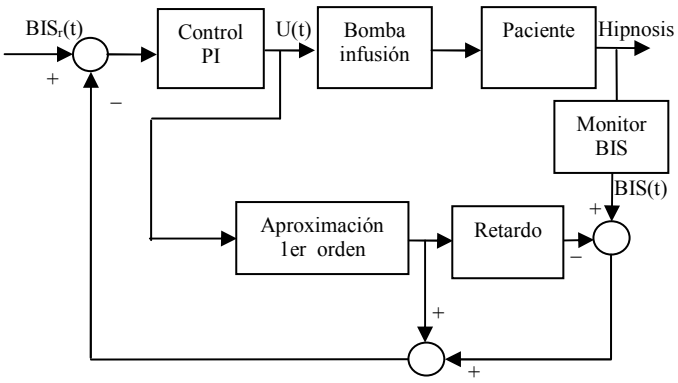


Figura 5. *Control PI con predictor de Smith para el control automático de hipnosis del paciente.*

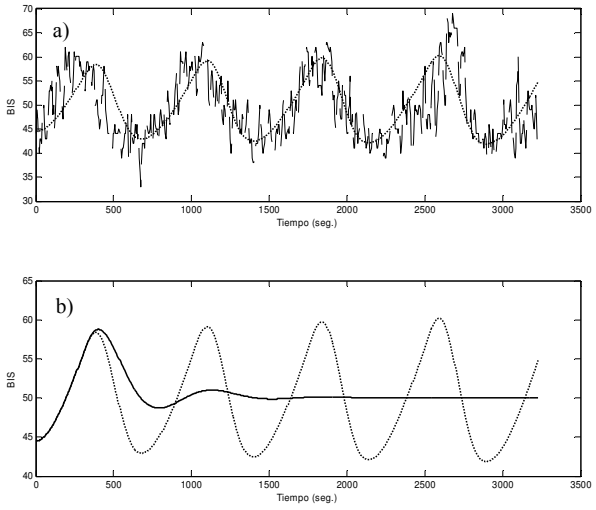


Figura 6. *a) Comparación de la respuesta simulada con un PI (discontinua) con la respuesta real del paciente(continua) bajo la acción de un controlador PI b) Comparación de la respuesta del PI (discontinua) con la de un controlador Pi con compensación de retardo (continua).*

5. Conclusiones

En este trabajo se presentan avances en el control de anestesia intravenosa mediante realimentación del Índice Biespectral. Los resultados obtenidos demuestran que es posible corregir fenómenos oscilatorios frecuentes cuando se emplean controladores PI para el control de la hipnosis en anestesia general. La metodología en la que se basa el trabajo consiste en compensar los efectos de retardo de transporte presentes en el sistema. Los resultados simulados ponen de manifiesto un rendimiento prometedor de este tipo de compensación en la práctica clínica real.

Agradecimientos

Este trabajo se enmarca dentro del proyecto de investigación DPI2007-64896 financiado por el ministerio de Educación y Ciencia de Gobierno de España.

Referencias

[1] Thomas M. Hemmerling. Automated Anesthesia. *Advances in Anesthesia,* 25 (2007) 17–39.

[2] A. R. Absalom* and G. N. C. Kenny. Closed-loop control of propofol anaesthesia using biespectral indexTM: performance assessment in patients receiving computercontrolled propofol and manually controlled remifentanil infusions for minor surgery. *British Journal of Anaesthesia* 90 (6): 737-41 (2003).

[3] Struys; De Smet; Depoorter; Versichelen; Mortier; Dumortier; Shafer; and Rolly.: 2000. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled targetcontrolled infusion for ropofol. *Anesthesiology* 92(2):399–406.

[4] Tomiei Kazama, Kazuyuki Ikeda, Koji Morita, Mutsuhito Kikura, Matsuyuki Doi, Takehiko Ikeda, Tadayoshi Kurita, Yoshiki Nakajima :1999. Comparison of the Effect-site k_{eO} s of Propofol for Blood Pressure and EEG Bispectral Index in Elderly and Younger Patients. Anesthesiology: Volume 90(6), June, pp 1517-1527

[5] Marsh, B., M. White, N. Morton and G.N. Kenny. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in childrens. *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 67, pp. 41–8, 1991.

[6] J. Albino Méndez, H. Reboso, S. Torres, L. Acosta. Modelado y control de la infusión de anestesia intravenosa mediante el índice biespectral. *XXVII Jornadas de Automática,*, Almeria, 2006.

[7] Jose A. Reboso, J.A. Méndez, , Jose Luis Esteban, S. Torres, L. Acosta, Felipe Gonzalez-Miranda Design of a Closed Loop Controller for Intravenous Anesthesia with Propofol. First World Congress of Total Intravenous Anesthesia-TCI, Venecia, Italia, septiembre 2007.

[8] C. Smith. Digital Computer Process Control. Intext Education Publishers. Scranton PA, 1972.

Prototipo de Olfatómetro Compatible con Resonancia Magnética Nuclear

S. Borromeo López[1], JA. Hernández Tamames[1,2], G. Luna García [1], F. Machado Sánchez[1], N. Malpica Gonzalez de Vega[1,2], A. ToledanoMuñoz[3]

[1] Departamento de Tecnología Electrónica, Universidad Rey Juan Carlos , Móstoles, España, {susana.borromeo}@urjc.es

[2]Laboratorio de Neuroimagen, Fundación Reina Sofía, Madrid, España {jtamames@fundacioncien.es}

[2] Servicio de Otorrinolaringología, Fundación Hospital de Alcorcón, Alcorcón, España, atoledano@fhalcorcon.es

Resumen

Este trabajo presenta el desarrollo de un olfatómetro para el estudio de la función cerebral olfativa con resonancia magnética funcional y los resultados preliminares realizados con una máquina de resonancia de 3 Tesla perteneciente al Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía.

1. Motivación

A diferencia de otros sentidos del ser humano, el olfato es difícil de cuantificar de manera objetiva. Existen diversos métodos para graduar la vista o el oído, sin embargo no ocurre así con el olfato. Recientemente ha aumentado el interés científico por evaluar la capacidad olfativa de un sujeto al haberse observado pérdidas de olfato en los pródromos de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer. La detección temprana de la pérdida de olfato podría ayudar en el fututo a la detección precoz de este tipo de enfermedades y contribuir a combatirlas en los primeros estadíos [1-8]. Por otra parte, los estudios de resonancia magnética funcional permiten la detección de actividad cerebral a causa de la realización de tareas psico-cognitivas, sensoriales, o motoras por parte del sujeto. El objetivo de este trabajo es evaluar la viabilidad de un dispositivo capaz de generar tareas olfativas en el contexto de un estudio de actividad cerebral con resonancia magnética funcional.

2. Antecedentes

Recientemente se han propuesto en la literatura diversos olfatómetros, o sistemas capaces de administrar o dispensar aromas de para la realización de tareas olfativas programadas y que se pueda usar en un escáner de resonancia [9,10,11,12].

Todos ellos tienen en común un sistema de impulsión para un caudal aproximado de 3l/min, dispensadores de aroma y electroválvulas. El hecho de que haya de ser compatible con la resonancia magnética hace que únicamente se pueda mantener en el interior de la sala junto al escáner la parte neumática del dispositivo. Sin embargo observamos que ninguno de los modelos realizados hasta la fecha están sincronizados con la adquisición de la máquina mediante la señal de *trigger* ni tampoco un diseño de diversas tareas olfativas de forma que se pudiera automatizar la frecuencia del estímulo, la duración y la intensidad del mismo.

En estudios de resonancia magnética funcional existen dos tipos de diseños experimentales, también denominados paradigmas: diseño en bloques ("Block-design") y diseño evento-relacionado (ER. Event-Related).

En el primer caso los estímulos tienen una duración entre 15 ó 30 segundos, alternándose con etapas de reposo u otros estímulos. Mientras la duración del estímulo se puede llegar a adquirir del orden de 10 imágenes completas del cerebro con la secuencia EPI (Echo-Planar Imaging). En el diseño ER los estímulos son puntuales de forma que únicamente se pueden adquirir una o dos imágenes coincidentes con el estímulo.

El diseño experimental puede llegar a ser muy complejo si se pretende que el experimento sea muy específico. La sincronización con los tiempos de adquisición (TR. Tiempo de Repetición) es vital para un correcto análisis de la respuesta hemodinámica a consecuencia del estímulo.

En [13] se puede encontrar una revisión de estudios realizados sobre la capacidad olfativa realizados con fMRI.

3. Especificaciones del Olfatómetro

Nuestro diseño prevé diseñar tareas olfativas que se sincronicen con la adquisición mediante la señal de *trigger* que suministra el propio equipo de resonancia y, además, controlar diversos parámetros experimentales como:

- Selección de aromas
- Secuenciación de aromas
- Frecuencia y Duración de los estímulos
- Intensidad del estímulo

La siguiente figura describe esquemáticamente el sistema completo:

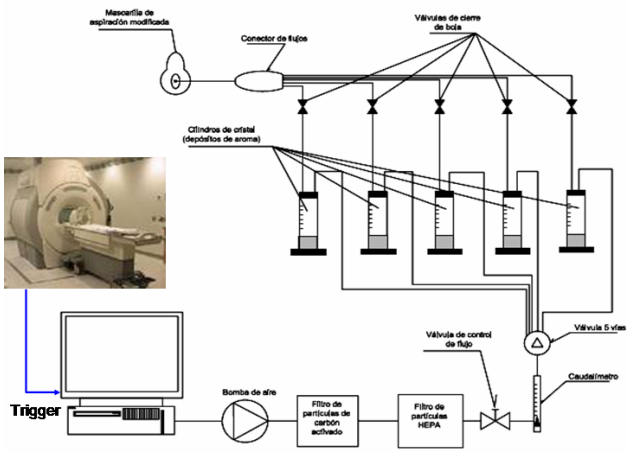


Figura 1. Sistema Olfatómetro Compatible con Resonancia.

Consta de diversos dispensadores que reciben un caudal de aire regulado por un caudalímetro. La elección del aroma se realiza accionando la electroválvula correspondiente. Tras la bomba de aire se han situado dos filtros, uno de partículas y otro de carbón activo para eliminación de otros aromas que pudieran introducirse de manera espuria.

Un ordenador con una tarjeta de control permite secuenciar la apertura y cierre de las electroválvulas, así como la sincronización de los estímulos con la adquisición.

En el futuro, un *software* permitirá el diseño de las tareas olfativas para que se puedan ejecutar de manera automática en tiempo de adquisición del escáner.

En la siguiente figura muestra un sujeto voluntario en el interior de la antena de ocho canales usada en estudios funcionales, con la mascarilla dispensadora (sólo la parte neumática puede estar en la sala).

Figura 2. Sujeto voluntario con la mascarilla dispensadora.

Para completar el sistema de valoración objetiva de la función olfatoria, se ha diseñado un test de olfato a partir del test de Connecticut. [14,15]

4. Diseño Experimental

Para la realización de los primeros experimentos de activación cortical olfativa hemos combinado dos aromas (café y cacao), además de aire limpio para los bloques de reposo (o no actividad).

El diseño se ha realizado en bloques de 30 segundos. 30 segundos de reposo (aire limpio), 30 segundos de café, 30 segundos de cacao. Esta secuencia se ha repetido a lo largo de tres ciclos con un tiempo de repetición de 3 segundos, dando lugar a 10 adquisiciones completas en cada bloque.

Hay que señalar, que en las pruebas realizadas, se constató la importancia poder controlar automáticamente la sincronización entre el momento que le llega el estímulo al paciente y la adquisición de la máquina de resonancia, ya que la activación, es decir, cuánto tarda en llegarle el aroma al paciente, está entre 24 y 30 segundos. La desactivación en más rápida, alrededor de 10 segundos

Cada volumen cerebral contiene 40 rodajas con dimensiones 2x2x3mm. Una vez adquirido se analiza voxel a voxel obteniendo series temporales en las áreas de interés como las que aparecen en la siguiente figura:

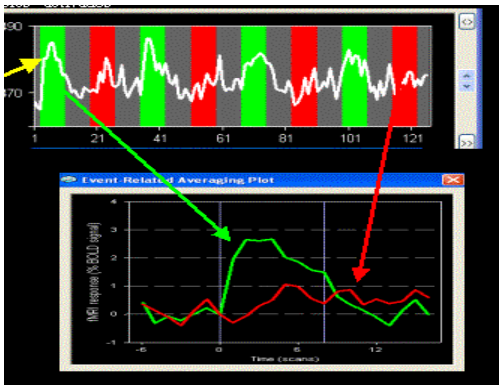


Figura 3. Respuesta hemodinámica en áreas funcionales olfativas.

También se han adquirido imágenes tensoriales con objeto de reconstruir las fibras nerviosas correspondientes a vías olfativas y cuyas terminaciones alcanzan la corteza olfativa.

5. Resultados

Las adquisiciones funcionales han sido analizadas mediante el software BRAINWAVE de General Electric y el software BrainVoyager. La reconstrucción de fibras se han obtenido mediante el software FUNCTOOL de General Electric.

La siguiente figura muestra la reconstrucción tridimensional del área activada en bulbo olfativo así como las vías olfatorias que enervan esta zona tras nuestro experimento de estimulación en un sujeto voluntario

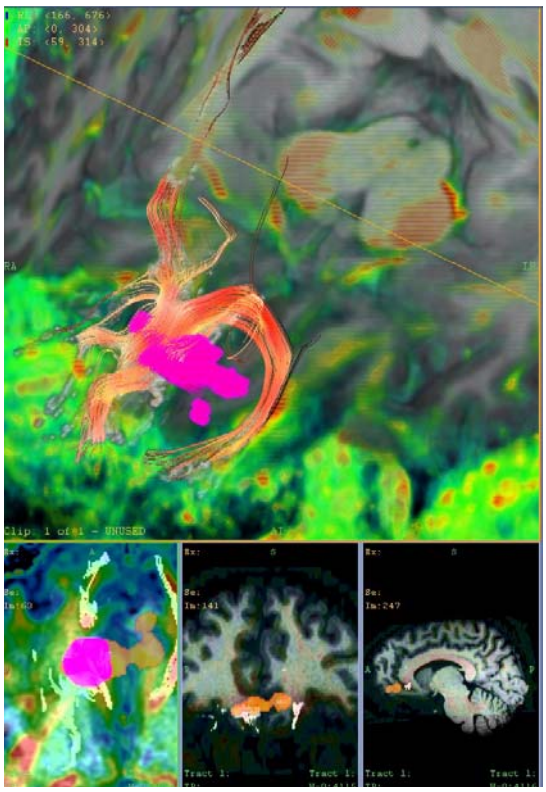


Figura 4. Reconstrucción tridimensional de los resultados de activación cortical y fibras en vías olfativas.

Además de actividad en bulbo olfatorio, se ha observado actividad olfativa en zona temporal del lóbulo parietal.

6. Conclusiones y Futuros Trabajos.

El dispositivo diseñado ha demostrado su eficacia para estimular zonas olfativas ajustándose a los tiempos de adquisición del escáner.

Aún queda un largo recorrido hasta hacer de este equipamiento un sistema de valoración clínica de los pródromos de enfermedades neurodegenerativas y neurológicas.

Sin embargo, nos permite abrir una línea de trabajo de enorme actualidad e interés que nos lleve a evaluar de manera objetiva la capacidad olfativa de un sujeto, los umbrales mínimos a partir de los cuáles el aroma se hace consciente, las interrelaciones entre las áreas olfativas y otras áreas como las emocionales que se activan por la evocación que provocan los aromas.

Un trabajo futuro contemplado es el de seleccionar el estímulo olfativo, su intensidad y frecuencia en función de la actividad cerebral, técnica que se conoce como BCI (Brain Computer Interface) pero utilizando como lazo de realimentación la propia reactividad cerebral ante el estímulo olfativo.

Agradecimientos

A Dña. Eva Alfayate, técnico de rayos de la Fundación Reina Sofía y al Dr. D. Juan Alvarez-Linera, neurorradiólogo del Hospital Ruber Internacional sin cuya colaboración este trabajo no hubiera sido posible.

A la Fundación Hospital de Alcorcón y al grupo experto en Instrumetación Biomédica de la Comunidad de Madrid: "Consorcio OLFACTOSENSE: "Sensores olfativos de utilidad clínica e industrial" que han financiado el primer prototipo mediante proyecto de investigación vía Artículo 83 con el Laboratorio de Análisis de Imagen Médica y Biometría de la Universidad Rey Juan Carlos.

Referencias

[1] M. M. Ponsen, D. Stoffers, J. Booij, B. L. van Eck-Smith, E. C.Wolters and H. W. Berendse, "Idiopathic hyposmia as a preclinicalsign of Parkinson's disease," Ann Neurol., vol. 56, pp. 173-81, 2004.

[2] Barz S, Hummel T, Pauli E, et al. Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson´s disease. Neurology 1997;49(5):1424-1431.

[3] Hummel T, Pauli E, Stefan H, et al. Chemosensory event-related potentials in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia 1995;36:79-85.

[4] Hawkes CH. Assessment of olfaction in multiple sclerosis. Chem. Senses 1996;21:486.

[5] Sakuma K, Nakashima K, Takahashi K. Olfactory evoked potentials in Parkinson´s disease, Alzheimer´s disease and anosmic patients. Psychiatry Clin Neurosci. 1996;50(1):35-40.

[6] McCaffrey R, Duff K, Solomon G. Olfactory Dysfunction Discriminates Probable Alzheimer´s Dementia from Major Depression: a Cross-Validation and Extension. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000;12(1):29-33.

[7] Royall D, Chiodo L, Polk M, et al. Severe Dysosmia is Specifically Associated with Alzheimer-Like Memory Deficits in Nondemented Elderlyo Retirees. Neuroepidemiology 2002;21:68-73.

[8] Gray A, Staples V, Murren K, et al. Olfactory identification is impaired in clinic-based patients with vascular dementia and senile dementia of Alzheimer type. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16:513-517.

[9] Lorig,T.S., Elmes, D.G., Zald, D.H. & Pardo, J.V. (1999). A computer-controlled olfactometer for fMRI and electrophysiological studies of olfaction. Behavior Research Methods, Instruments & Computers, 31,370-375. Doarn CR, Adilova F, Lam D. Review of telemedicine in Uzbekistan. *Journal of Telemedicine and Telecare*, vol 11, sup 3, 2005, pp 135-9 (ISSN: 1357-633X). http://psych.wlu.edu/cnl/olfactometer_construction.htm

[10] Popp,R, Sommer M, Müller,J, HajaK, G (2004). Olfactometry in fMRI studies: odor presentation using nasal continuous positive airway pressure. Acta Neurobiol. Exp. 2004,64:171-176

[11] Lowen,S, Lukas, S.E. (2006) A low-cost, MR-compatible olfactometer. Behav Res Methods. 2006 May ; 38(2): 307–313.

[12] Vigouroux M, Bertrand B, Farget V, Plailly J, Royet JP. A stimulation method using odors suitable for PET and fMRI studies with recording of physiological and behavioral signals. Journal of Neuroscience Methods 2005;142:35–44. [PubMed: 15652615]

[13] Tabert, M.H, et al. Validation and optimization of statistical approaches for modelling odorant-induced fMRI signal changes in olfactory-related brain areas. NeuroImage 34 (2007) 1375–1390

[14] Toledano A, González E, Rodríguez G, Galindo AN. The validity of CCCRC test in patients with nasal polyposis. *Rhinology*. 2007;45(1):54-8.

[15] A. Toledano, et al. Desarrollo de un test de screening olfatorio a partir del test de Connecticut (CCCRC). Acta Otorrinolaringol Esp 2005;56:116-121.

Análisis de regularidad en fibrilación ventricular: aplicación a registros de mapeado cardíaco

J Guerrero[1], M. Bataller[1], A. Serrano[1], J. Chorro[2], A. Alberola[3], L. Such[3].

[1] Grupo de Procesado Digital de Señal. Universidad de Valencia. Spain. juan.guerrero@uv.es

[2] Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia y Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia. Spain.

[3] Departamento de Fisiología. Universidad de Valencia. Spain

Resumen

Las técnicas utilizadas en el análisis de la señal de fibrilación ventricular (FV), obtenida mediante sistemas de mapeado utilizando matrices de electrodos, extraen información del proceso a partir de parámetros calculados principalmente en el dominio del tiempo o de la frecuencia. El presente trabajo plantea la aplicación del índice de regularidad (IR), propuesto inicialmente para caracterizar la fibrilación auricular humana, a la señal de FV en un modelo experimental de corazón animal. Los resultados obtenidos muestran que el IR permite extraer información de los mapas de FV no disponible de forma directa cuando se estudian mediante los métodos clásicos en el tiempo o la frecuencia, cuantificando el grado de modificación en la morfología de las ondas de activación durante la FV.

1. Introducción

Para investigar la estructura de la fibrilación ventricular (FV), se han realizado numerosos estudios basados usualmente en mapas de activación obtenidos mediante sistemas de mapeado, utilizando múltiples electrodos o sensores ópticos. Las técnicas aplicadas incluyen la determinación de isócronas, representaciones dinámicas, métodos estadísticos y de aislamiento de frentes de ondas de activación [1][2][3].

El análisis tradicional basado en la determinación de mapas de isócronas implica un alto grado de intervención por parte del experto, limitando además su aplicación a un número reducido de electrodos. Cuando se analizan señales complejas como las de fibrilación ventricular, obtenidas mediante sistemas de mapeado de centenares de electrodos, se hace necesaria la utilización de métodos de procesado menos subjetivos y más automatizados, que permitan también una mayor reproducibilidad de los resultados [1][2].

El índice de regularidad (IR), propuesto por Faes y cols. para el caso de fibrilación auricular (FA) [4][5], cuantifica la regularidad de la señal analizando la semejanza de las ondas de activación local (OAL) a lo largo de la ventana temporal considerada. Para señales repetitivas, como en el caso de ritmo sinusal o flutter, en que la morfología de las ondas de activación es muy similar, el valor del IR es alto, y disminuye cuando dicha morfología varía con el tiempo, como pasa en el caso de la fibrilación.

El presente trabajo estudia la aplicación del IR en registros de mapeado de FV, obtenidos en corazón aislado y perfundido, lo que permite mantener la FV de manera similar a lo que ocurre en el caso de la FA en corazón humano. Se estudia la adaptación del algoritmo al caso de FV y de corazón animal, por lo que las características electrofisiológicas son distintas, así como el tipo de información que puede derivarse de su aplicación.

2. Metodología

Debido a las características electrofisiológicas del modelo cardíaco utilizado, los valores de algunos parámetros deben modificarse respecto de los propuestos en el algoritmo original [4][5]. El algoritmo modificado para la obtención del IR comprende las siguientes etapas:

1. Filtrado pasa-banda para eliminar oscilaciones basales, actividad auricular y ruido de alta frecuencia (filtro FIR de orden 40, banda pasante: 5–40 Hz, ventana de Kaiser).

2. Detección de las OAL. Se ha utilizado el criterio de detección de la derivada negativa máxima de la onda de activación.

3. Obtención de los tiempos de activación. Se calcula el baricentro de la onda, definido como el punto que divide el área del módulo de la señal en dos partes iguales. Para ello se aplica a la señal la siguiente transformación:

$$s_f(n) = \sum_{i=0}^{(\frac{L}{2}-1)} |s(n-i)| - \sum_{i=1}^{\frac{L}{2}} |s(n+i)|$$

donde L es el número de muestras de la OAL. El tiempo de activación para cada OAL detectada corresponde al cruce por cero ascendente de la señal $s_f(n)$ más cercano a la marca de detección.

4. Normalización de las OAL para evitar variaciones en amplitud.

5. Para evaluar la similitud entre dos OAL, ***xi*** y ***xj***, se calcula la distancia entre ambas según:

$$d(x_i, x_j) = \arccos(x_i \cdot x_j)$$

6. Para obtener el índice de regularidad entre las N ondas de activación detectadas en un canal, se calculan las distancias entre todos los pares de OAL posibles. El IR viene dado por:

$$IR_x = \frac{\sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{N}{}_{j\neq i}\Theta(\varepsilon - d(x_i, x_j))}{N(N-1)}$$

donde Θ es la función de Heaviside y ε el valor de umbral, por debajo del cual se consideran similares dos OAL.

Los registros de mapeado de FV utilizados han sido adquiridos en los laboratorios de Electrofisiología Cardíaca de la Universidad de Valencia mediante la utilización de un sistema de mapeado comercial (MAPTECH, Waalre, the Netherlands) de 256 canales, con frecuencia de muestreo de 1kHz, y utilizando un electrodo matricial localizado en ventrículo de corazón aislado de conejo, perfundido mediante un sistema de Langendorff.

Para realizar el ajuste de los parámetros y analizar la información proporcionada por el método y sus limitaciones, se seleccionaron seis patrones de OAL de morfologías diferentes a partir de registros reales (Fig. 1), y se generaron registros sintéticos.

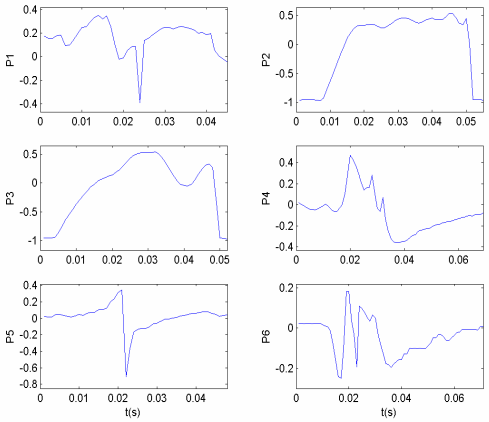


Figura 1.*Patrones utilizados para la generación de registros sintéticos.*

Dado que la morfología de las OAL varía considerablemente en función del tiempo o de la localización del electrodo, el valor final de los parámetros se tomó con el criterio de que fuera óptimo para todos los patrones seleccionados y, por tanto, lo más general posible.

Dos parámetros son especialmente críticos. El primero es la duración de la OAL. Dicha duración debe comprender todas las muestras de la onda de activación sin, teóricamente, muestras de las vecinas. Debido a que todas las OAL no tienen la misma duración, y en ocasiones pueden estar parcialmente solapadas, dicho criterio no se cumple siempre, lo que introduce cierto error. El valor óptimo se tomó en 50 ms (frente a los 90 ms del caso de FA en corazón humano).

El segundo parámetro es la duración de la ventana de registro sobre la que se calcula IR. En este caso, algunos patrones presentaban un valor mínimo por debajo del cual el IR calculado presentaba desviaciones frente al valor teórico. El valor mínimo para el cual todos los patrones presentaban un buen comportamiento es de 4s, y es el que se ha utilizado finalmente.

3. Resultados

La Figura 2 muestra la variación de IR en función de la relación señal-ruido aleatorio (SNR). Cada canal está generado con uno de los seis patrones seleccionados, lo que permite analizar también el efecto de la forma del patrón en el resultado obtenido. Se muestran los valores de la sensibilidad (S) y predicción positiva (+P) del detector de OAL (etapa 2 del algoritmo), para comprobar si la variación de IR se debe a fallos de detección de las ondas.

La introducción de ruido aleatorio implica, desde el punto de vista de la regularidad, modificaciones en la morfología de las OAL detectadas. Para SNR altos, la morfología no cambia significativamente y el valor de IR es máximo. Cuando la SNR disminuye, también lo hace IR, incluso cuando los valores de S y +P siguen siendo máximos, por lo que IR indica cambios en la regularidad de la forma de onda. También puede observarse que la disminución de IR se produce para distintos valores de SNR en función del patrón utilizado.

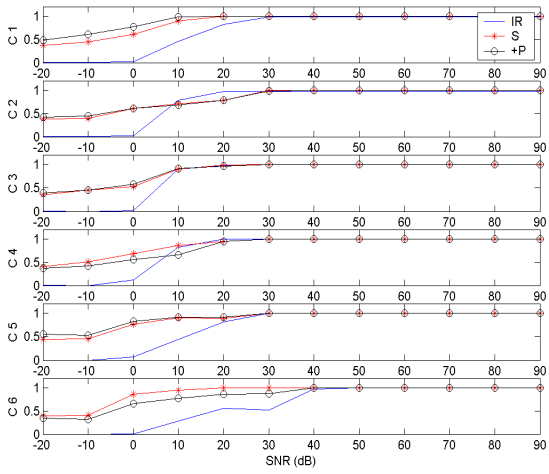


Figura 2.*Efecto del nivel de ruido aleatorio en IR, S y +P.*

La Figura 3 muestra 2 mapas en los que se representa el valor de IR calculado para cada uno de los electrodos de la matriz de mapeado utilizada. Los ejes X e Y representan el número de fila y de columna. El valor de IR se ha calculado para una ventana temporal de 4 segundos. Los valores cero (representados en azul) corresponden a electrodos no utilizados en la definición

de la matriz, o bien a aquéllos que presentan amplitud muy baja o nula.

Ambos casos corresponden al mismo corazón perfundido, al que se ha inducido FV. El caso A corresponde a un registro control. En el B se han producido dos lesiones mediante electrobisturí (L1 y L2), separadas por una zona de tejido. En el registro control se observan valores altos de IR en la mayoría de electrodos. En el caso B, la actividad es prácticamente nula en la zona lesionada, y los valores de IR en la zona de separación entre lesiones también es menor que en electrodos más alejados.

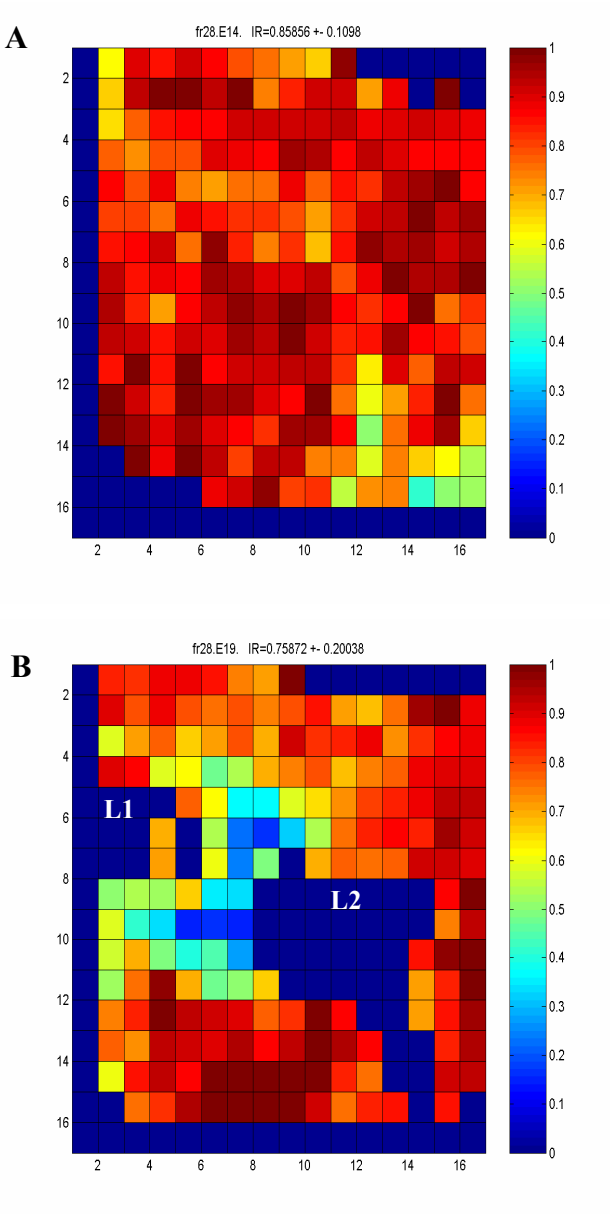


Figura 3. *Mapas del IR. a) Registro control. B) Registro con dos lesiones(L1,L2) .*

La Figura 4 muestra dos segundos de señal correspondiente a los electrodos de la columna 7 de la Figura 3-B. Puede observarse como la señal es más regular en las primeras y últimas filas, y se hace más irregular en la zona central entre lesiones. Los valores de IR son mayores en las zonas alejadas de la lesión y menores en las más cercanas.

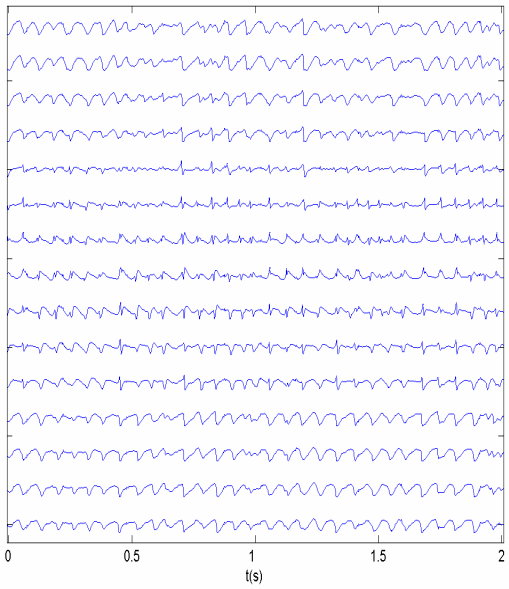


Figura 4. *Señales en los electrodos de la columna 7 del mapa de la Figura 3-B.*

La Figura 5 muestra un ejemplo de representación de la evolución temporal del IR obtenido para todos los electrodos de la matriz en distintos instantes temporales. Los ejes X e Y corresponden a las filas y columnas de la matriz de electrodos, como en el caso de los mapas anteriores, y el eje Z representa el tiempo. Se ha calculado un mapa cada 30 segundos. Para obtener la figura 3D se ha aplicado un umbral a la matriz de mapas anulando los valores de IR menores que 0.7. En A y B se muestran la vista anterior (mapa inicial) y posterior (mapa final).

Tras provocar la FV, se induce isquemia en la zona 1 manteniéndose la perfusión de la zona 2. Como puede observarse, en el momento inicial la señal en todos los electrodos presenta un valor alto de IR. Al aumentar el grado de isquemia, aparece una zona de transición en la cual el grado de organización de la señal disminuye con el tiempo.

No obstante, el valor de IR sigue manteniéndose alto tanto en la zona isquémica como en la perfundida. Esto se debe a que el IR indica el grado de regularidad para las distintas OAL en cada electrodo. La Figura 6 muestra dos segundos de señal correspondiente a los electrodos de la fila 14 de la Figura 5-B. Como puede verse, la forma de las OAL de un electrodo de la zona isquémica, con el actual grado de isquemia, es similar, al igual que ocurre en un electrodo de la zona perfundida. Por tanto, en ambos casos el valor de IR es alto. En la zona de transición las OAL presentan variaciones, por lo que el valor de IR disminuye.

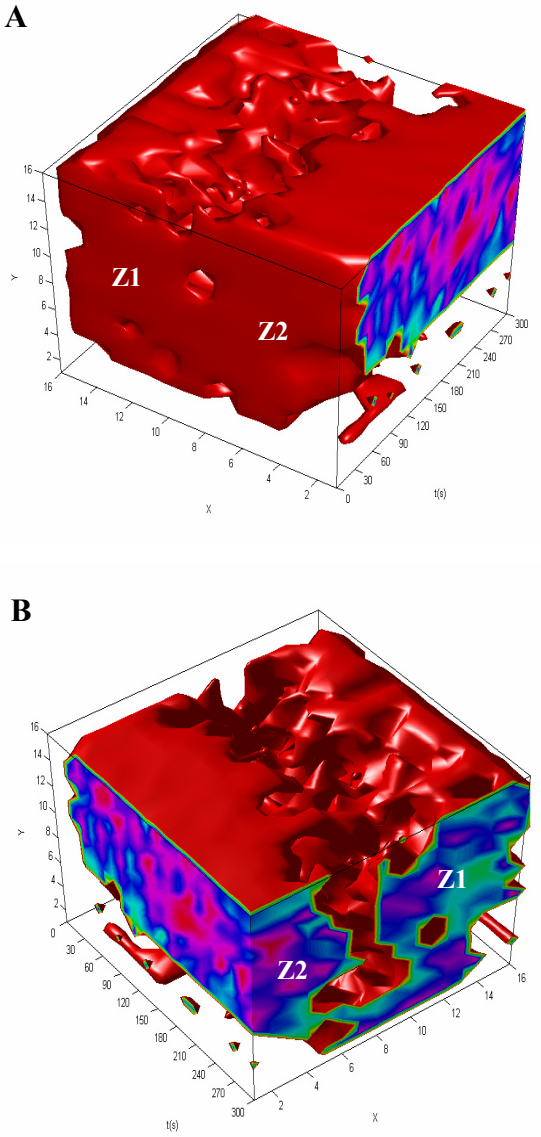


Figura 5. *Evolución temporal de IR para el conjunto de electrodos. A: vista anterior. B: vista posterior. Z1: zona isquémica. Z2: zona prefundida.*

4. Conclusiones

El IR permite extraer información de los mapas de FV no disponible de forma directa cuando se analizan mediante los métodos clásicos en el tiempo o la frecuencia. Constituye, por tanto, una herramienta interesante para el estudio del los mecanismos de generación y perpetuación de la fibrilación.

No obstante, debido a la complejidad de la señal de fibrilación, lo que implica la existencia de morfologías muy diferentes en las ondas de activación, y la dependencia del método respecto de la correcta detección y delimitación de las mismas, se introduce cierto error en el cálculo de IR que necesita un estudio más detallado.

Por último, la extensión del cálculo del IR a combinaciones de canales permitiría realizar un análisis espacial de la regularidad de la señal.

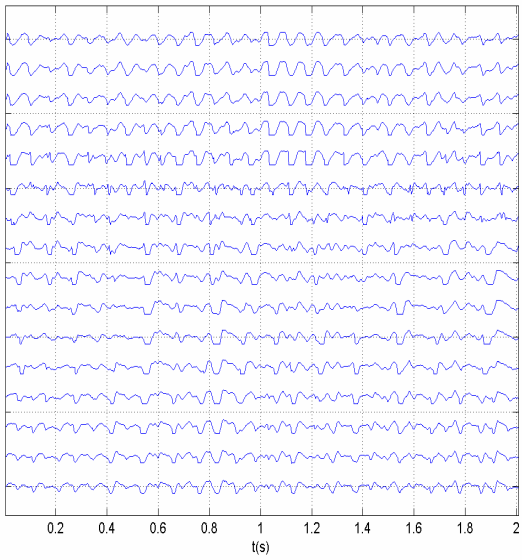


Figura 6. *Señales en los electrodos de la fila 14 del mapa de la Figura 5-B.*

Agradecimientos

El presente trabajo ha sido financiado parcialmente por el proyecto DEP2007-73234-C03-02 del Plan Nacional de I+D+I, Acción Estratégica: "Deporte y Actividad Física".

Referencias

[1] J. Rogers, P. Bayly, R. Ideker, W. Smith. "Quantitative techniques for analyzing high-resolution cardiac mapping data". *IEEE Eng. Med Biol. Mag.,* 17, 1999, pp. 62-71. (ISSN: 0739-5175)

[2] Francisco J. Chorro, Juan Guerrero, Isabel Trapero, Luis Such-Miquel, Luis Mainar, Joaquín Cánoves, Estrella Blasco, Ángel Ferrero, Juan Sanchís, Vicente Bodí y Luis Such. Análisis tiempo-frecuencia de la fibrilación ventricular. Estudio experimental. Rev Esp Cardiol. Vol 59, 2006, pp 869-78. (ISSN : 1579-2242)

[3] J Guerrero, J. Chorro, M. Bataller, J. Muñoz, J. Espí. Análisis tiempo-frecuencia de mapas de activación cardíaca en fibrilación ventricular. *Actas del XXII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB'04)*, pp: 147-150. 11-13/10/2004. (ISBN: 84-688-9318-8).

[4] L. Faes, G. Nollo, R. Antolini, F. Gaita, and F. Ravelli, "A method for quantifying atrial fibrillation organization based on wave morphology similarity," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, pp. 1504–1513, Dec. 2002. (ISSN: 0018-9294)

[5] Luca Faes and Flavia Ravelli. A morphology-based approach to the evaluation of atrial fibrillation organization. *IEEE Engineering In Medicine And Biology Magazine, pp. 59-67* July/August 2007. (ISSN: 0739-5175)

Interfaz gráfico orientado al estudio y procesado de la mfERG

I. Artacho [1, 2, 3], J.M. Miguel [1], S. Ortega [1], L. Boquete [1], J.M. Rodríguez [1], P. de la Villa[3], R. Blanco [2]

[1] Departamento de Electrónica. Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, España.

[2] Departamento de Cirugía. Universidad de Alcalá.

[3] Departamento de Fisiología. Universidad de Alcalá.

e-mail: irene.artacho@gmail.com, jmanuel@depeca.uah.es, luciano@depeca.uah.es

Resumen

Ante la creciente demanda de realizar diagnósticos médicos rápidos pero precisos y la necesidad de detectar precozmente enfermedades oculares para poderlas tratar de forma eficaz, se perfila como una posibilidad el análisis de las señales obtenidas a partir de la técnica mfERG (electrorretinografía multifocal). Uno de los problemas de esta técnica es la gran cantidad de información generada, lo que dificulta su uso práctico. Por este motivo, se ha desarrollado una aplicación software que permite realizar de forma cómoda y rápida el análisis de señales mfERG, así como emitir los correspondientes informes. Esta aplicación se puede utilizar en la clínica diaria y en funciones de investigación y docencia, dada su versatilidad para ensayar nuevos algoritmos y técnicas de forma rápida y muy eficaz.

1. Introducción y objetivos

En la actualidad, el 60% de la población con ceguera se debe a la enfermedad ocular producida por el glaucoma. Prevenirlo y detectarlo lo antes posible es crucial para poder detener eficazmente la enfermedad y corregir sus efectos adecuadamente. La variedad de glaucoma más activamente presente en la sociedad actual es el OAG (Glaucoma de ángulo abierto) [1]. La peculiaridad de esta enfermedad es que el paciente con esta patología no se percata del problema hasta que está muy extendido, momento en el que ha perdido gran parte de la visión, siendo prácticamente irreversible.

Las pruebas actuales son válidas pero un tanto subjetivas, porque son estudios indirectos y dependen, en algunos casos, del estado anímico del paciente. En cambio, la mfERG es un método de estimulación lumínica y directa de la retina a partir de una matriz pseudo-aleatoria modificada, donde se captan las señales eléctricas que emiten las células retinianas ante la percepción de la distinta energía lumínica en cada instante.

El estudio de los registros de la mfERG divide, para su correcto análisis, la retina en una serie de hexágonos, previamente enumerados y elegidos. Esta división se basa en la relación del número de neuronas presentes en cada zona y la energía con la que generan las señales eléctricas ante los estímulos luminosos. Para que la amplitud y energía de las señales en todos los hexágonos sea lo más parecida posible se hace una división “no equitativa”, quedando en este caso la retina dividida en 103 hexágonos, de diferente tamaño, que aumentan conforme se desplazan del punto central de la retina a la zona de la periferia. Estos hexágonos son ponderados para obtener 56 sectores, mejorando la relación señal-ruido de la señal. Cada registro monocular se realiza durante un tiempo aproximado de 9 minutos, lo que genera una gran cantidad de información imposible de tratar sin herramientas adecuadas. A día de hoy no están claras las características de estas señales que son de utilidad para el diagnóstico del OAG (claro está, salvo casos severos), por lo que es conveniente disponer de herramientas software de visualización de las señales (a diferentes escalas de amplitud y temporales, comparación entre patrones sanos y enfermos, etc.), aplicación de algoritmos de análisis y clasificación (TDF, wavelet, redes neuronales, etc.), y lógicamente de gestión de la gran cantidad de información obtenida de los registros (base de datos, generación de informes, etc.).

Este artículo describe la herramienta software desarrollada para que, gracias a su interface gráfico, amigable e intuitivo, se puedan hacer pruebas diferentes en poco tiempo, para valorar de forma adecuada las señales objeto de estudio y así sacar conclusiones sobre los métodos que mejor funcionen. En este caso en particular, la herramienta va dirigida al análisis de señales obtenidas con la mfERG para el estudio de las patologías debidas a la enfermedad del glaucoma. [1] [2] [3].

Los principales objetivos de la herramienta a desarrollar son los siguientes:

En primer lugar, el software permite el estudio de las características de los registros con diferentes técnicas de análisis y clasificación, para descartar las que no dan información y explotar las que ayuden a caracterizar las señales sanas y enfermas. Aparte de las técnicas que están disponibles directamente a través del interface de usuario, no tiene ninguna complicación añadir los algoritmos o estudios que se crean necesarios de forma sencilla y rápida, ya que el software se ha estructurado y desarrollado de forma modular y se encuentra abierto a cualquier modificación que se necesite llevar a cabo. Esto convierte a la herramienta en un instrumento muy útil para facilitar la labor de los investigadores en cuestiones de tests realizados en el laboratorio.

El segundo objetivo, es la posibilidad de obtener un informe completo y detallado en formato pdf, para el tratamiento del paciente, estando toda la información relevante y útil disponible para determinar el diagnóstico,

sin más que introducir correctamente las señales del paciente a estudiar y los parámetros de análisis adecuados en cada caso.

Como último objetivo, se considera factible que el software aquí presentado pueda ser una herramienta de ayuda para el personal docente, a la hora de enseñar a alumnos relacionados con la medicina y/o las asignaturas de bioingeniería, como es el caso de la instrumentación biomédica, los entresijos de las técnicas de estudio desarrolladas para la mfERG y algunas de las diferentes técnicas soportadas, para hacer un correcto tratamiento de las señales obtenidas.

2. Descripción del software

El interfaz de usuario desarrollado con la herramienta matemática MATLAB® tiene un formato general – puede ser usado para diversas aplicaciones médicas, en las que se requiera analizar diferentes señales biomédicas, como puede ser el EEG o ECG entre otras – aunque en este caso se va a describir, como ya se ha comentado, para el estudio de las señales obtenidas mediante la mfERG. Esto es, por ejemplo, si se dispone de un sistema para el análisis del EEG o ECG, existe la posibilidad de aplicar estos mismos métodos a dichas señales con unas modificaciones mínimas y sin esfuerzo para el usuario.

El software está dividido en bloques independientes que permiten una amplia movilidad entre análisis, de forma didáctica e intuitiva, por los diferentes tipos de estudios que se ofrecen. Además de los estudios prefijados, se puede incluir cualquier otro tipo de análisis soportado por la herramienta MATLAB®, de una forma sencilla y sin repercutir negativamente en los estudios previos. Se ha elegido trabajar con la herramienta MATLAB® porque el software creado es compatible con diversos sistemas operativos (Linux, Windows, MacosX). Se logra así una gran portabilidad de la herramienta, sin coste adicional para el usuario. También, se puede utilizar cualquier lenguaje como C o C++ para la implementación de nuevos módulos, ampliando así los análisis del software creado, si se dispone de los compiladores necesarios para la herramienta MATLAB®.

Figura 1. *Pantalla principal del interfaz de la herramienta*

En la **figura 1** aparece la pantalla principal del interfaz de usuario de la herramienta, donde se puede apreciar la distribución y las opciones soportadas por el software.

Los datos de entrada de la aplicación desarrollada son ficheros de las señales digitalizadas, obtenidas a partir del equipo comercial conocido como VERIS 5.1 (Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, USA), muestreadas a una frecuencia de 1.200 Hz ó 1.800 Hz, dependiendo de lo actuales que sean los registros. Esta información forma parte de la base de datos de pacientes, lo que permite una mejor gestión de la aplicación.

A continuación se describe brevemente las principales funciones del software desarrollado:

2.1. Entrada de información y salida de resultados

La información de entrada se obtiene de ficheros, organizados por pacientes, y para cada paciente, por sesiones (si procede). Se eligen los datos a estudiar, de qué ojo se trata, la frecuencia de muestreo a la que se han adquirido los datos, y el tipo de acción que se quiere realizar. Está disponible el almacenamiento de los datos, informes y conclusiones de los distintos pacientes, a través de la conexión de la herramienta MATLAB® con el servidor de bases de datos MySQL®. Así se consigue tener acceso a todos los datos almacenados, permitiendo tener un control absoluto sobre todos los diagnósticos realizados, para comparaciones futuras con otros similares.

Una de las opciones más representativas de la herramienta es, una vez introducidos los datos de entrada, a través de un estudio predefinido e introduciendo las señales en una red neuronal, entrenada previamente, se consigue una visualización completa de la retina donde se indica qué zonas de la retina están enfermas (coloreadas en rojo), cuales no (coloreadas en verde) y las zonas magentas que indican un inicio de la enfermedad. En la figura 2 se visualiza el estado de la retina completa de un paciente.

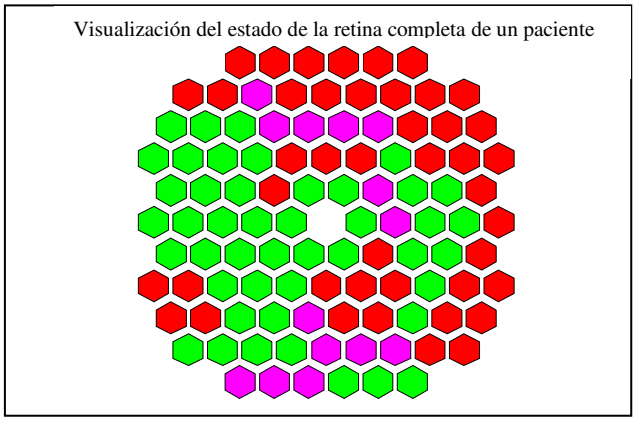


Figura 2. *Representación visual de la retina completa*

2.2. Visualización de señales

Uno de los requisitos impuestos por los especialistas que trabajan con este tipo de señales, ha sido la posibilidad de mostrar gráficamente la información en las diferentes fases de análisis de las señales, con el objetivo de disponer de un lenguaje interdisciplinario y así comparar los resultados de forma adecuada [1]. Por este motivo, se obtienen una serie de gráficas que dan una idea general de cómo se encuentra la retina. Algunas de éstas se indican a continuación y se ven reflejadas en la **figura 3**.

- Visualización de los registros captados (3.1). Los datos de entrada a la herramienta tienen aspectos similares a los que se presentan en esta gráfica.

- Visualización del mapa de ondas (3.2), en el que se aprecia cómo las formas de onda del exterior tienen menor energía que las cercanas al centro de la retina. Se tiene una información global del estado de las señales de toda la retina.
- Visualización por anillos (3.3), donde los especialistas aprecian los defectos por la secuencia que siguen las señales de los sectores que forman los diferentes anillos.
- Visualización de señales en tres dimensiones (3.4), donde se consigue una imagen muy representativa de las zonas con lesiones.

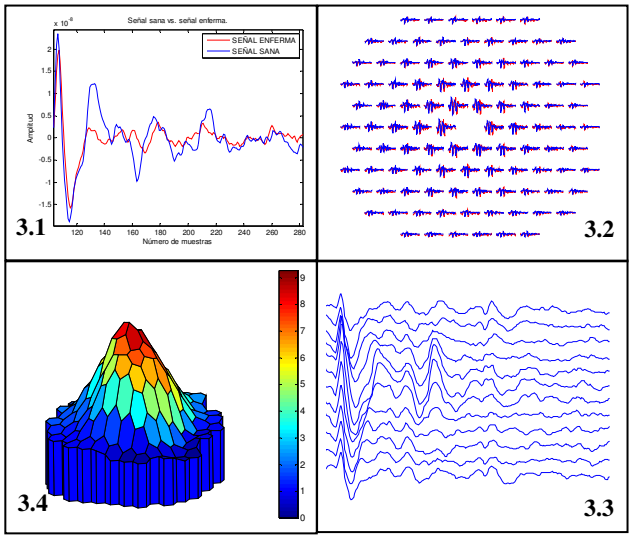


Figura 3. *Gráficas para el estudio del mfERG*

En la gráfica 3.1 de la figura 3, se representan dos señales de dos sectores diferentes (la azul representa a una señal sana y la roja a una enferma), obtenidas directamente a través del instrumental para la mfERG.

En la gráfica 3.2 de la figura 3 se representan las señales de todos los sectores que forman la retina, obtenidas mediante el instrumental VERIS 5.1. En azul están representadas las formas de onda del ojo derecho y en rojo las del ojo izquierdo.

El estudio que realizan los médicos se basa en un análisis conjunto de varias señales, en una zona muy concreta de la señal registrada y basado en medidas estadísticas, teniendo como patrón de comparación una base de datos de señales sanas. Esto se aprecia en la gráfica 3.3 de la figura 3, donde se representan los sectores que forman uno de los anillos de la retina. Con esta imagen se puede ver si existe algún problema en alguna parte de la retina, por la secuencia que sigue cada una de las señales de los sectores, dentro del conjunto, dependiendo de su posición con respecto al punto ciego.

La imagen tridimensional representada en la gráfica 3.4 de la figura 3, ofrece una visión global y rápida de los posibles defectos que se puedan encontrar en la retina. Las diferentes tonalidades muestran las amplitudes en cada uno de los sectores, que deben seguir una línea descendente desde el centro hasta los extremos. Si en alguna parte de la retina no se cumple esta relación, puede que esos sectores estén afectados por la enfermedad, y mediante técnicas más precisas se estudian de nuevo, para obtener información más exacta de la anomalía.

En este caso, el software creado se ha dirigido a poder realizar el estudio de cada una de las señales por separado (sin tener en cuenta, en un principio, el conjunto), para conocer si en otras partes temporales de la señal se puede obtener información relevante (aspectos no tenidos en cuenta en los estudios anteriores), y si con la morfología de la señal de un único sector se tiene suficiente información para discriminar correctamente, así como en qué términos, puede ser de utilidad para caracterizar la señal y diferenciar entre señal patológica o no. Por esta razón, se han analizado las señales de cada sector una a una y por separado, con las técnicas que se han visto más convenientes y desde distintos puntos de vista.

2.3. Análisis de la señal mfERG

Las técnicas más representativas que se han probado para ver su grado de eficacia en el análisis de las señales, son las siguientes.

- FFT: Transformada rápida de Fourier.
- STFT: Transformada de Fourier de corto plazo.
- WAVELET: Análisis subbanda
- Autocorrelación
- Medidas de máximos y mínimos.

La estructura del software permite hacer cada uno de estos estudios por separado, eligiendo en cada caso, los parámetros de análisis, pudiéndose estudiar toda la señal o ventanas concretas de ella en todo momento. También se pueden combinar los métodos, o si se prefiere, una vez que se tiene claro cuáles de los análisis y a través de qué condiciones funcionan, realizando el informe general, se tendrán en formato de alta calidad todos los estudios predefinidos y con las características adecuadas de un paciente en particular. A continuación se describen brevemente las técnicas utilizadas.

- **Transformada rápida de Fourier**

A través de esta técnica, se insta a conocer las diferentes energías de las frecuencias más representativas de la señal. Estudiando esta técnica para las señales electrorretinográficas, se ha llegado a la conclusión que tanto la variabilidad técnica como la del sujeto, impide una discriminación aceptable entre pacientes sanos y pacientes con la enfermedad en sus primeras fases.

- **STFT**

Con esta técnica se consigue tener una idea clara de las frecuencias influyentes en cada ventana temporal de la señal analizada. Dentro del estudio con STFT hay parámetros que se eligen según las necesidades, como son el número de muestras de solapamiento, la frecuencia de muestreo, el tipo de ventana utilizada, la resolución temporal y frecuencial, etc. Es interesante hacer este estudio para ver qué frecuencias son más relevantes en las señales sanas que no lo son en las enfermas y viceversa.

- **Wavelet**

Esta técnica [2][4] extiende el estudio de las energías de las frecuencias a lo largo del tiempo. Consiste en la comparación de la señal objeto de estudio, con un patrón en particular. A través de múltiples pruebas realizadas con la herramienta, se encontró la familia wavelet que mejor se comportaba con la morfología de la señal. Dicha señal "madre" debe ser elegida de tal forma que su aspecto (temporal y morfológico), sea parecido a la señal con la que se van a hacer las sucesivas correlaciones. Una vez elegida la familia, se realiza la descomposición de la señal (a través de diversas correlaciones y desplazamientos entre las dos señales) en coeficientes de baja frecuencia (aproximaciones - $\mathbf{A_i}$ -) y coeficientes de alta frecuencia (detalles - $\mathbf{D_i}$ -), hasta el grado de descomposición con el que se obtenga la mejor información. A través del uso de la herramienta se comprobó que la señal "madre" ideal era la BIOR3.1 (representada en la figura 4) y el factor de descomposición válido era de 5 niveles. Además, se consiguieron encontrar dos marcadores fiables para poder detectar las señales en avanzado estado de la enfermedad entre las señales estudiadas [4]. En la figura 5 se observa la descomposición wavelet con descomposición de quinto orden (en azul) de una señal estudiada (en rojo), a través de la familia BIOR3.1

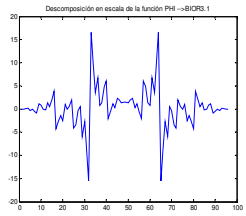


***Figura 4**. Señal "madre" BIOR3.1*

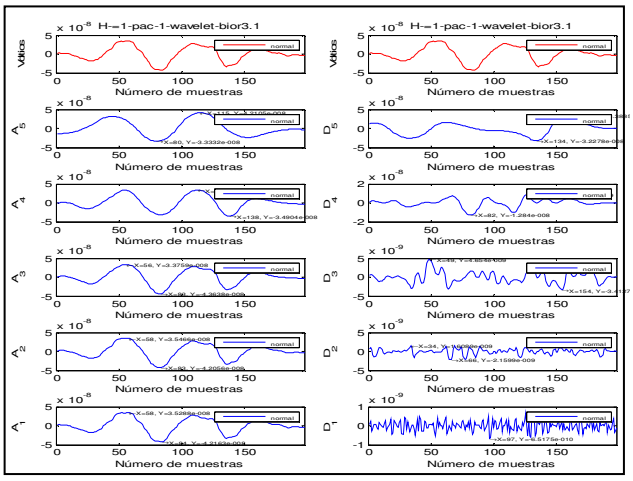


***Figura 5.** Señal original (rojo) y descomposición wavelet (azul)*

- **Autocorrelación y medidas de máximos y mínimos.**

Estas pruebas son útiles, conjuntamente con las tres anteriores, para conocer los rasgos visuales que caracterizan tanto a las señales sanas como a las enfermas, y así obtener patrones de comportamiento, para la discriminación de señales sanas y señales en las primeras fases de la enfermedad, que es lo que realmente tiene interés para que el estudio sea de uso clínico.

Además, se hacen estudios probabilísticos de las señales, como son, los valores de desviación estándar, valor medio, etc., que se guardan en hojas de cálculo o bases de datos para comparar, con posterioridad, los datos entre señales de diferentes pacientes y obtener conclusiones acertadas. En relación a la medida de máximos y mínimos de las crestas y valles de una misma señal, se ha comprobado [4] que existen diferencias cuantificables entre las señales sanas y enfermas, teniéndose un gran interés en estudiarlas más en profundidad para complementar los estudios anteriores.

3. Resultados

A través del uso de esta herramienta, se ha automatizado en gran medida el proceso de diagnosis, además de estudiar los métodos que mejor funcionan para el análisis de la respuesta retiniana obtenida mediante la mfERG. Así se contribuye a obtener más información de la que se obtiene en la actualidad, de las señales captadas por el electrorretinograma multifocal, consiguiendo prever la posible evolución de las enfermedades relacionadas con el glaucoma. Este software está siendo utilizado por el personal médico que estudia estas patologías dentro de la Universidad de Alcalá, en fase de pruebas, con resultados satisfactorios.

4. Conclusiones

Se ha desarrollado una herramienta software para la gestión de señales de mfERG, utilizando MATLAB como lenguaje de programación. La misma ha sido optimizada para la gestión de la gran cantidad de información generada en las pruebas de electrorretinografía multifocal así como para la implementación de algoritmos de análisis y clasificación de estas señales biológicas.

5. Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado con ayuda del FIS (ref. no PIO51495) concedida a Román Blanco Velasco, así como con las ayudas de la Comunidad de Madrid-Universidad de Alcalá (ref. no CCG06-UAH/BIO-0711) y el Ministerio de Educación y Ciencia (ref. no SAF2004-5870-C02-01) concedidas a Pedro de la Villa Polo.

6. Referencias

[1] Brad Fortune, Marcus A. Bearse. Jr, George A. Cioffi and Chris A. Johnson. Selective Loss of an Oscillatory Component from Temporal Retinal Multifocal ERG Responses in Glaucoma. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2002; 43: 2638-2647. (2002)

[2] J. M. Miguel Jiménez, R. Blanco Velasco, L. Boquete Vázquez, J. M. Rodríguez Ascariz, P. De la Villa Polo (2008). Multifocal Electroretinography. Glaucoma Diagnosis by Means of The WaveletTransform. IEEE CCECE 2008 Canada (ISBN: 978-1-9244-1643-1).

[3] Hagan R. P., Fisher A. C., and Brown M. C. (2006). Examination of short binary sequences for mfERG recording. Doc Ophthalmol, Vol. 113, pp. 21-27.

[4] J. M. Miguel Jiménez, R. Blanco, L. Boquete, J. M. Rodríguez, P. De la Villa, I. Artacho S. Ortega (2008) Electrorretinografía Multifocal. Extracción de Características Mediante la Transformada Wavelet. CISTI2008 Orense (ISBN: 978-84-612-4476-8 III)

Editor multimedia de vídeo laparoscópico para formación de habilidades cognitivas

J. Solana Sánchez[1,2], R. Pérez Rodríguez[1], P. Sánchez González[1,2], A. M. Cano González[1,2], F. Sánchez-Margallo[3], E. J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España
<jsolana;rperez;psanchez;acano;egomez>@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España

[3] Centro de Cirugía de Mínima Invasión (CCMI), Cáceres, España

Resumen

La cirugía de mínima invasión (CMI) es un tipo de cirugía que, dado el elevado número de ventajas que presenta frente a la cirugía abierta tradicional, está siendo cada vez más utilizada en los centros hospitalarios de todo el mundo. Sin embargo, su inconveniente principal es que requiere la adquisición de nuevas habilidades motoras y cognitivas. Es en el terreno de las habilidades cognitivas, donde cobra especial interés la formación mediante los vídeos quirúrgicos, principal fuente de información de las intervenciones de CMI. Este trabajo aborda el diseño e implementación de un editor multimedia de vídeo laparoscópico capaz de añadir información útil a los vídeos originales, ofreciendo al usuario una serie de funcionalidades, con el fin de ayudar a la formación de los cirujanos. La validación llevada a cabo muestra cómo el usuario no sólo considera la herramienta aquí presentada de gran utilidad, sino también usable.

1. Introducción

La cirugía de mínima invasión (CMI) es una técnica quirúrgica que se practica a través de orificios naturales o pequeñas incisiones, usando la asistencia de una cámara de video que permite al equipo médico ver el campo quirúrgico dentro del paciente y actuar en el mismo [1]. La laparoscopia es una técnica endoscópica caracterizada por trabajar principalmente en la cavidad pélvica-abdominal.

En estas técnicas quirúrgicas se emplea una fibra óptica, por una parte para iluminar la cavidad y por otra para transmitir las imágenes del interior hacia una cámara. Tanto el instrumental quirúrgico necesario como la cámara se introducen en el cuerpo a través de pequeñas incisiones, por lo que el daño postoperatorio del paciente se reduce considerablemente respecto al de la cirugía convencional, además de las mejoras estéticas que se consiguen. Debido a ello, la laparoscopia está siendo cada vez más utilizada por los cirujanos, en el caso de que sea una alternativa viable [1]. De hecho, gracias a la evolución y mejora que las técnicas laparoscópicas han sufrido durante los últimos años, se ha incrementado considerablemente el número de sus aplicaciones en la cirugía.

El empleo de este tipo de técnicas, sin embargo, requiere de la adquisición de una serie de habilidades, tanto motoras como cognitivas y de juicio, complicando considerablemente el proceso de aprendizaje necesario para intervenir con esta práctica, respecto a las técnicas de cirugía tradicional, haciéndolo lento y costoso [2]. Es aquí donde la utilización de los vídeos endoscópicos, principal fuente de información de este tipo de técnicas quirúrgicas, cobra sentido a la hora de mejorar la formación de las habilidades cognitivas de los cirujanos noveles. Es en el terreno de las habilidades cognitivas donde se centra la utilidad final de la herramienta de edición de vídeo desarrollada, facilitando al cirujano la comprensión de los contenidos y procesos seguidos para llevar a cabo una determinada intervención.

Este editor ofrece la posibilidad de aprovechar dichos vídeos de manera eficiente para fines docentes, aportando valor añadido multimedia [3] que mejore la explicación de los mismos y, como consecuencia directa, la compresión de las intervenciones por parte de los cirujanos noveles. Existen iniciativas de formación basadas en el uso de librerías de vídeos de CMI para el aprendizaje de las habilidades cognitivas que han obtenido buenos resultados en las primeras etapas de formación [4][5][6][7]. Sin embargo, proveen un acceso estático, no interactivo, a los conocimientos. La creación de nuevas herramientas que permitan el diseño y creación de nuevos contenidos multimedia parece ser la clave para una formación más continua, completa y constructiva.

Este trabajo propone y presenta un nuevo editor de vídeos laparoscópicos con el que es posible aportar un valor didáctico añadido a los mismos, de manera que se ayude en la tarea de formación de las habilidades cognitivas de los cirujanos noveles.

2. Diseño de la interfaz

2.1. Consideraciones de diseño

A la hora de diseñar la interfaz se ha tenido siempre presente a quién va dirigida, es decir, el diseño ha sido centrado en el usuario. Un factor determinante es el grado de familiarización del usuario a la hora de trabajar en entornos similares (informáticos), ya que de ello

dependerá en gran medida la facilidad con la que aprenderá a utilizarlo correctamente y, por tanto, sacar el máximo partido a la aplicación.

La aplicación se ha diseñado, por tanto, siguiendo siempre los criterios fundamentales de usabilidad para el diseño de aplicaciones médicas, prestando especial cuidado en la selección de la disposición de los elementos de la interfaz, así como en los colores elegidos en cada caso, lo cual ayuda a crear una interfaz más usable. Aún así, siempre entra en juego el factor subjetivo, por lo que se ofrece al usuario la posibilidad de elegir entre distintas opciones (temas), de modo que trabaje de la manera más cómoda posible.

El editor de vídeo desarrollado consta de dos entornos claramente diferenciados: el entorno de **edición** y el entorno de **reproducción**. De esta manera, se ayuda al usuario a distinguir entre las dos tareas fundamentales que puede ejecutar con un vídeo: editarlo, para añadirle información multimedia útil, o reproducirlo, para visualizar los cambios desarrollados.

Además, el uso de metáforas gráficas ayuda a que el usuario identifique y memorice de forma más sencilla cómo realizar las operaciones. Con ellas, se consigue que el usuario retenga más fácilmente cómo realizar cada una de las operaciones, siendo capaz de llevarlas a cabo de manera más intuitiva.

En cuanto a la manera de añadir información a cada una de las imágenes del vídeo, se ha optado por la elección de una estructura multicapa que facilita la tarea de añadir y eliminar información, siendo actualmente la opción más empleada por la mayoría de los editores de vídeo comerciales. Dicha información, ya sea una grabación, un ejercicio, texto, una máscara para un órgano segmentado... se añade individualmente a la estructura de datos, facilitando el manejo de la misma, permitiendo además continuar con una edición anterior, ya que se trata cada capa como un elemento individual añadido a cada una de las imágenes. Las capas definidas se muestran en la Tabla 1.

Capa	Descripción	Campos
Imágenes	Contiene cada una de las imágenes del vídeo	Imágenes
Máscara	Localiza la región segmentada en la imagen	Máscara binaria
Sonido	Contiene el objeto de grabación de sonido	Instante inicial, instante final y datos
Texto	Información textual añadida a la imagen	Instante inicial, instante final, texto, fuente, color y posición
Etiqueta	Palabra clave que identifica a la imagen	Palabras clave editables y no editables
Ejercicio	Contiene el enunciado y la respuesta del ejercicio añadido a una determinada imagen	Enunciado, respuesta y tipo de respuesta

Tabla 1. Campos de la estructura de datos multicapa

2.2. Especificaciones y Casos de uso

Las acciones que podrá realizar el usuario sobre el vídeo, con el fin de añadir información didáctica, quedan definidas a través de los siguientes casos de uso:

- Abrir: abre un vídeo con formato de vídeo tradicional (.avi o .mpg) o formato propio de aplicación (.alm), que conserva la estructura multicapa. Este formato, propio de la herramienta, guarda toda la información de edición, incluyendo las propias imágenes del vídeo, permitiendo al usuario recuperar un trabajo de edición previo.
- Guardar Vídeo: guarda el vídeo editado en el disco duro, con posibilidad de hacerlo en formato de vídeo (.mpg) y/o propio de la aplicación (.alm).
- Guardar Imagen: guarda una imagen del vídeo en formato .jpg.
- Recortar: permite recortar la duración del vídeo, seleccionando el intervalo de interés
- Editar Imágenes: se divide a su vez en tres casos distintos:
  - ajuste de brillos: permite aumentar o reducir el brillo de las imágenes.
  - realce de bordes: aumenta la nitidez de la imagen, resaltando los bordes de los objetos de la misma.
  - visualización de estructuras: resalta estructuras de interés en la escena que se encuentran enmascaradas.
- Segmentación y seguimiento: permite realizar la segmentación de estructuras dentro de la imagen, así como llevar a cabo un seguimiento de las mismas en un cierto intervalo del vídeo.
- Insertar Grabación: permite al usuario insertar una grabación de sonido, útil para realizar explicaciones o aclaraciones sobre el vídeo.
- Insertar Texto: añade información en forma de texto, con posibilidad de configurar diferente localización, color y tamaño de fuente.
- Insertar Ejercicio: añade un ejercicio a una imagen en un instante del vídeo. Se compone de un enunciado textual (con posibilidad de añadir también una grabación de voz) y una respuesta de uno de los siguientes tipos:
  - Textual: texto que aparece en la parte inferior de la imagen.
  - Punto: localiza una posición en la imagen con un cierto margen de incertidumbre, resaltándola del resto.
  - Región: localiza una determinada región en la imagen, resaltándola del resto.
- Etiquetar imagen: asociar una o varias palabras clave a una determinada imagen del vídeo, además de un texto descriptivo de la escena.

- Buscar Etiqueta: busca una o varias palabras clave dentro del vídeo, permitiendo localizar un instante del vídeo que el usuario considera resaltable por algún motivo (suceso de especial interés, accidente, inicio de una fase crucial en una intervención, etc.).

De forma adicional al entorno de edición, la aplicación consta de un segundo entorno, el de reproducción. Mediante su manejo, el usuario podrá controlar la reproducción del vídeo editado, visualizando y/o escuchando la información añadida al vídeo. En este caso, se definen los siguientes casos de uso:

- Reproducir: controla la reproducción de un vídeo visualizando todas las capas de la estructura multicapa combinadas. Permite al usuario controlar la misma mediante las acciones tradicionales de todo reproductor multimedia: *play*, *pause*, *stop*, *inicio* y *fin*.
- Seguimiento de una Región de interés (ROI): permite seleccionar una región de interés en la imagen y visualizarla de manera aumentada, realizando además un seguimiento de dicha región a lo largo de la reproducción.

Debido a que las funcionalidades básicas utilizadas por el editor se encontraban desarrolladas en Matlab, éste ha sido también el lenguaje elegido para implementar la interfaz de usuario. Se ha desarrollado con la versión R2007b. En esta versión, siempre teniendo en cuenta que este trabajo desarrolla un prototipo, Matlab ofrece recursos suficientes para cumplir el objetivo de este trabajo, que no es otro que ser una prueba de concepto para mostrar las funcionalidades desarrolladas a los profesionales interesados.

3. Resultados y discusión

El primer resultado obtenido es la consecución de un editor de vídeo con el que poder añadir contenido didáctico a los vídeos endoscópicos. Con ello se pretende realizar una prueba de concepto, es decir, que el usuario destinatario evalúe si es útil, desde el punto de vista docente, la adición de material multimedia mediante las funcionalidades definidas por la herramienta.

La interfaz de usuario desarrollada resulta sencilla de manejar, además de cumplir con los requisitos de usabilidad relativos al uso de colores y la disposición de los elementos en la ventana. En la Figura 1 se puede ver un ejemplo, en el que se pueden distinguir las diferentes áreas en que se divide el entorno de edición.

Las seis áreas definidas se describen a continuación:

1. Menú y barra de herramientas: para acceder a cada una de las funcionalidades de la aplicación.
2. Visor Principal: donde se visualizan las imágenes del vídeo.
3. Controles de desplazamiento: sirven para desplazarse a lo largo de las imágenes que forman el vídeo (barra de tiempos).
4. Ayuda interactiva: información textual que va guiando al usuario en la ejecución de las tareas.
5. Visor auxiliar de previsualización: donde se previsualizan determinadas acciones antes de ser aplicadas definitivamente.
6. Panel de menú de funcionalidad: donde aparecen todos los controles necesarios para ejecutar cada una de las funcionalidades.
7. Controles generales: salir y reiniciar operaciones.

A pesar de que existen en la actualidad editores de vídeo que pueden llevar a cabo las mismas operaciones que el aquí descrito, éste ha sido desarrollado exclusivamente para incorporar información útil desde el punto de vista docente a los vídeos, de una manera mucho más sencilla, intuitiva y guiada que los programas comerciales, orientados todos a una edición de vídeo más profesional, la cual dificultaría su aceptación por los usuarios destinatarios, generalmente poco habituados a trabajar con entornos informáticos.

Figura 1. *Entorno de edición.*

En la Figura 2 se muestra la apariencia del entorno de reproducción, con los controles habituales en este tipo de aplicaciones.

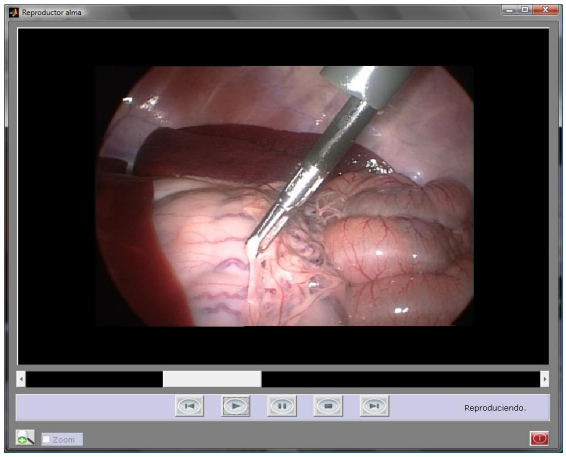


Figura 2. *Entorno de reproducción*

En relación a las metáforas utilizadas en la interfaz, siempre se ha intentado elegir aquel símbolo o dibujo que permita al usuario relacionarlo con la operación correspondiente. En la Figura 3 podemos ver un ejemplo de metáforas utilizadas para la barra de herramientas.

Figura 3. *Metáforas de la barra de herramientas.*

Así mismo, se ha llevado a cabo un control de secuencia de las operaciones necesarias para cada tarea, además de mostrar información de ayuda interactiva en la parte inferior de la imagen, a modo de guía.

La única limitación considerable es que, debido a cómo gestiona la memoria la herramienta Matlab®, la aplicación no es capaz de cargar vídeos largos. Las pruebas se han realizado con un PC con procesador AMD Turion de 1,9 Ghz y 2GB de memoria RAM, pudiendo cargar como máximo 350 imágenes. Por lo tanto, como trabajo futuro se propone hacer una gestión eficiente de la memoria, como hacen editores de vídeo comerciales punteros en la actualidad. Así, en lugar de cargar todas las imágenes del vídeo de una vez, se deberían cargar dinámicamente según el usuario se desplaza por el mismo, de modo que se podría aumentar la duración de los vídeos cargados por la aplicación.

Otra limitación importante es la de no poder guardar un vídeo con formato MPG con grabaciones de sonido añadidas. Sin embargo, la limitación no es tan importante como en el caso anterior, ya que el usuario siempre puede guardar el vídeo editado con formato propio de la aplicación (.alm), reproduciéndolo más tarde con el reproductor propio incorporado. El motivo de utilizar un formato de fichero propio, que almacena la estructura multicapa descrita en la Tabla 1, no es otro que permitir al usuario guardar los cambios realizados, teniendo la posibilidad de continuar posteriormente, añadiendo, modificando o eliminando la información multimedia.

Se ha llevado a cabo una primera validación de la utilidad de las funcionalidades y la usabilidad del editor. En especial las funcionalidades de inserción de información adicional (voz, texto y ejercicios) han sido valoradas positivamente por el valor didáctico que aportan. Sin embargo, las funcionalidades que implican modificación de la imagen (realce de bordes y visualización de estructuras) han sido las únicas cuestionadas, ya que pueden falsear la percepción visual del alumno.

4. Conclusiones

En este trabajo se ha presentado una aplicación para la edición multimedia de vídeos laparoscópicos. El prototipo desarrollado ofrece al usuario (cirujano docente) un entorno fácil e intuitivo, mediante el cual es capaz de añadir información de utilidad didáctica. La estructura multicapa del entorno facilita la inclusión y eliminación de dicha información. Además, posibilita guardar los vídeos editados y continuar trabajando sobre ellos en cualquier otro momento, sin perder información que haya sido editada previamente.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen al Centro de Cirugía de Mínima Invasión de Cáceres (CCMI) su colaboración prestada, tanto personal, como por los vídeos endoscópicos cedidos para poder desarrollar el editor. También agradecer al servicio de Cirugía de Mayor Ambulatoria del Hospital Universitario Puerta de Hierro su colaboración en la validación del prototipo, especialmente al Dr. Sanmartín.

Referencias

[1] Feliu X, Targarona E, García-Agustí A, Pey A, Carrillo A, Lacy AM, Morales-Conde S, Salvador JL, Torres A, y Veloso E, “La cirugía laparoscópica en España: Resultados de la encuesta nacional de la Sección de Cirugía Endoscópica de la Asociación Española de Cirujanos”, 2003.

[2] Park A, Witzke DB. “Training and educational approaches to minimally invasive surgery: state of the art”. Semin. Laparosc Surg. vol.9 num.4, 2002, pp.198-205.

[3] Rosser JC, Murayama M, and Gabriel NH, "Minimally invasive training solutions for the twenty-first century" Surg.Clin.North America, vol. 80, 2000, pp. 1607-1624.

[4] Kohls-Gatzoulis JA, Regehr G, Hutchison C, "Teaching cognitive skills improves learning in surgical skills courses: a blinded, prospective, randomized study", 47 ed 2004, pp. 277-283.

[5] Websurg. www.websurg.com. Último acceso Mayo de 2008

[6] E-Laparoscopy. www.e-laparoscopy.com. Último acceso Mayo de 2008.

[7] Centro de Cirugía de Mínima Invasión de Cáceres (CCMI). www.ccmi.es/publicaciones/publicaciones2.asp. Último acceso Mayo de 2008.

Segmentación y seguimiento de estructuras en imágenes laparoscópicas

R. Pérez Rodríguez[1], J. Solana Sánchez[1,2], A.M. Cano González[1,2], P. Sánchez González[1,2], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT), Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {rperez, jsolana, acano, psanchez, egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BNN), Madrid, España

Resumen

La estimación de la posición 3D de las diferentes estructuras que aparecen en cirugía laparoscópica es una medida de gran importancia para el desarrollo de aplicaciones para la formación y aprendizaje de futuros cirujanos. Para dicha estimación se hace necesaria una etapa previa de segmentación de estructuras y de seguimiento de las mismas a lo largo de la secuencia de imágenes que compone la intervención. En este trabajo de investigación se propone un método de segmentación semiautomática basada en la combinación de sobresegmentación y crecimiento de regiones y un algoritmo de seguimiento de la estructura segmentada. Para el desarrollo de estos algoritmos se utilizan técnicas de tratamiento de imágenes junto con métodos basados en la estadística paramétrica y no paramétrica.

1. Introducción

La cirugía laparoscópica es un tipo de Cirugía Mínimamente Invasiva (CMI) en la que el instrumental quirúrgico y el endoscopio (cámara) se introducen en la cavidad abdominal del paciente a través de pequeñas incisiones. El cirujano manipula el instrumental siguiendo la intervención a través de un monitor donde se visualizan las imágenes captadas por el endoscopio.

El cirujano laparoscópico no interactúa directamente con los órganos, por lo que se produce una disminución de la percepción sensorial. La información visual pasa a ser *monoscópica*, es decir, se pierde la sensación de profundidad aumentando los problemas de coordinación ojo-mano [1]. Ambos aspectos dificultan la labor del cirujano en el desarrollo de la técnica quirúrgica

Los últimos avances se centran en el desarrollo de nuevos entornos quirúrgicos basados en realidad aumentada que superen estas limitaciones sensoriales. En particular, la inclusión de información adicional en la escena puede hacer superar las dificultades experimentadas por el cirujano en la orientación localización de los diferentes elementos [2].

La imagen de vídeo capturada por el endoscopio es una importante fuente de información para la localización de áreas específicas. Existen trabajos centrados en la reconstrucción 3D de la escena quirúrgica basados en el procesado y análisis del vídeo endoscópico [3,4]. Para llevar a cabo dicha localización se hace necesaria una etapa previa de segmentación y de seguimiento de estructuras a lo largo de la secuencia de imágenes que representan una intervención.

En la literatura científica, podemos encontrar gran cantidad de métodos de segmentación semiautomáticos. Ying-Tung Hsiao et al. [5] proponen un algoritmo basado en la detección morfológica de bordes combinada con una técnica de crecimiento de regiones; por su parte Yongming Li et al. [6] presentan un algoritmo de segmentación fruto de la combinación de una técnica de crecimiento de regiones con una etapa de mejora de la imagen basada en el modelo de *Bezier*. También podemos encontrar algunas implementaciones automáticas para el caso específico de imágenes de laparoscopia realizadas en un pasado reciente. Yueyun Shu et al. [7] proponen un método de segmentación automática basado en la combinación de una segmentación imprecisa basada en grafos seguida de un fundido de regiones multietapa, donde tras la sobresegmentación inicial, las regiones se unen utilizando una variación del criterio de Fischer [8].

En este trabajo se presenta un método de segmentación semiautomática basado en el crecimiento de regiones haciendo uso de un criterio de similitud basado en la información de color de la imagen. Además, se propone un algoritmo de seguimiento de la estructura segmentada a lo largo de la secuencia de imágenes.

2. Material y métodos

El método de segmentación propuesto en este trabajo consta de dos etapas diferenciadas: (1) sobresegmentación de la imagen, cuyo objetivo es *particionar* la imagen en regiones lo suficientemente homogéneas, y (2) crecimiento de regiones a partir de una semilla seleccionada manualmente de acuerdo a un criterio de homogeneidad dadas las componentes RGB (*Red Green Blue*) de la región. Tras la segmentación de la imagen, se realiza un seguimiento de la estructura segmentada a lo largo de la secuencia de imágenes.

2.1. Material

En el desarrollo de este trabajo se han utilizado secuencias de imágenes de intervenciones de laparoscopia

realizadas en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión (CCMI) de Cáceres. Dichas secuencias fueron adquiridas por una cámara Endocam 5560 de Richard Wolf, una fuente de luz 5123 también de Richard Wolf y una óptica Circon-ACMI 0º serie 382908 con un campo de visión de 80º.

En la implementación del procesado de imágenes se ha utilizado la herramienta matemática MATLAB 7.5.0 (R2007b) sobre un PC con procesador AMD Turion 64 a 1.9 GHz y 2GB de memoria RAM.

2.2. Algoritmo de segmentación de estructuras

El proceso de segmentación ha sido diseñado específicamente para imágenes de laparoscopia, solventando las peculiaridades que este tipo de imágenes presentan. El algoritmo de segmentación propuesto parte de una semilla seleccionada previamente, que identifica la región que se quiere segmentar en la imagen. El crecimiento de la semilla se compone de diferentes etapas de procesado de la imagen: un preprocesado inicial, una sobresegmentación, una etapa de crecimiento de la región y un procesado morfológico final para la adaptación de la forma de la estructura (ver Figura 1).

Las secuencias de imágenes de trabajo requieren un **preprocesado** previo que mitiguen los problemas de iluminación presentes en las imágenes, tales como una iluminación no uniforme de la escena o la presencia de brillos sobre el instrumental y los tejidos. Los brillos en la imagen son eliminados mediante operadores morfológicos, como la apertura por reconstrucción de erosión, mientras que una intensificación del contraste de la imagen realza los bordes de la imagen facilitando su posterior segmentación.

Tras el preprocesado se procede a la realización de una **sobresegmentación** utilizando el algoritmo de *watershed*. Dicha sobresegmentación es aplicada sobre la imagen gradiente, de tal forma que se consiga una mayor definición de contornos. De este modo, la imagen queda dividida en múltiples regiones homogéneas que serán unidas en una etapa posterior.

La unión de regiones se lleva a cabo en base a una técnica iterativa de **crecimiento de regiones**, donde la región de partida viene dada por la semilla seleccionada (punto de la región seleccionada y su entorno). Extraídas las características de color de la región inicial (componentes RGB), se evalúa la pertenencia de las regiones vecinas en base a un criterio de homogeneidad de las componentes de color RGB.

El criterio de homogeneidad definido tiene en cuenta la iluminación no uniforme dentro de cada región, realizándose así un doble análisis:

- Valores absolutos de las componentes de color RGB: la distribución probabilística de las componentes RGB de cada región se puede considerar *gaussiana*, por lo que los límites de pertenencia vienen dados por la desviación estándar de la distribución de cada componente. Debido a que la iluminación de la escena no es uniforme a lo largo de la superficie de un tejido, es necesario que en cada iteración del crecimiento se actualice los límites de pertenencia en función de las nuevas regiones que vayan uniéndose.
- Valores relativos de las componentes R/G y R/B: las distribuciones probabilísticas de estas relaciones no pueden ser analizadas utilizando aproximaciones estadísticas paramétricas dado que el cociente de dos variables aleatorias *gaussianas* no cumple tal distribución. Debido a esta razón, estas distribuciones se han tratado de forma no paramétrica usando percentiles, rangos intercuartílicos y *box plots* [9]. Los límites de pertenencia según estas relaciones vendrán definidos por los puntos denominados *extreme outliers*, que son aquellos situados a una distancia igual o mayor a tres veces el rango intercuartílico desde la mediana de la distribución. Estos límites se mantienen constantes con cada iteración, ya que al tratarse de valores relativos entre componentes, no se ven afectados por posibles cambios de iluminación dentro de una región.

Como resultado, este proceso de segmentación proporciona una imagen segmentada donde queda definida la región de interés por una máscara lógica. La máscara obtenida, antes de ser dada como resultado, pasa por un **procesado morfológico** el cual adapta su forma a la de la estructura que está siendo segmentada eliminando picos abruptos y posibles huecos.

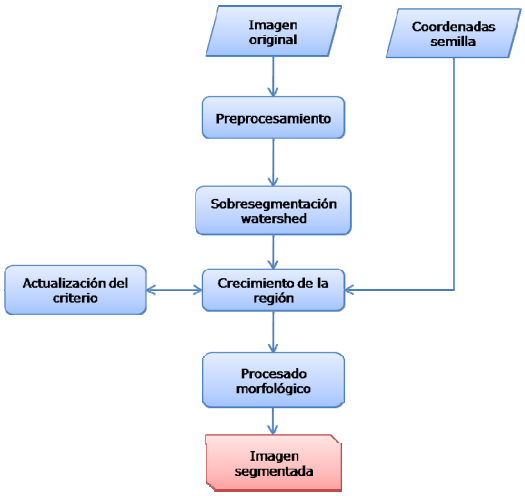


Figura 1. *Algoritmo de segmentación*

2.3. Algoritmo de seguimiento de estructuras

Con el fin de optimizar el coste computacional, se ha diseñado un algoritmo de seguimiento de regiones a lo largo de la secuencia de imágenes de intervención quirúrgica.

Al igual que en la segmentación de imágenes, es necesaria una etapa previa de **preprocesamiento** de la imagen. En este caso, las operaciones no son aplicadas sobre toda la imagen, sino que sólo se efectúan sobre una determinada área de incertidumbre de movimiento donde se considera

que pueden aparecer cambios en las posiciones de las diferentes estructuras que aparecen en la imagen.

Tras el preprocesado, se procede a una **detección de movimiento** entre imágenes sucesivas de la secuencia. Para la detección de movimiento se ha realizado una transformación de espacio RGB a escala de grises siguiendo la expresión *Intensidad = 0.213*R + 0.715*G + 0.072*B* (Rec 709), potenciándose la componente verde frente al resto para así conseguir una mayor diferenciación entre las regiones, en su mayoría rojizas en este tipo de imágenes. La detección de movimiento consiste en identificar qué píxeles dentro de la región de incertidumbre han variado su intensidad. Una vez localizados aquellos píxeles que se han movido mediante una operación aritmética de sustracción de imágenes, se evaluará su pertenencia a la estructura de acuerdo al mismo criterio de homogeneidad utilizado en la segmentación.

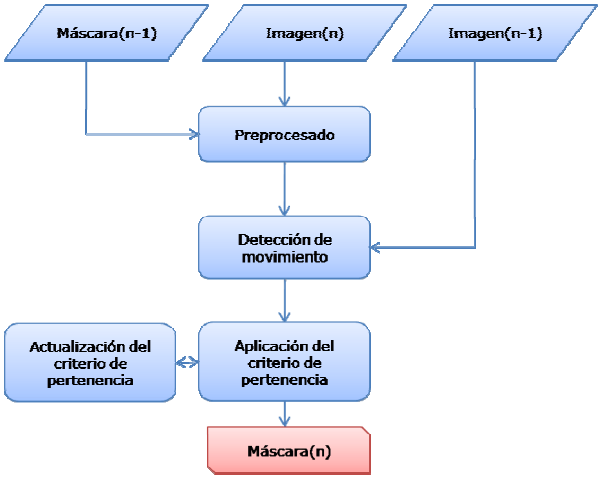


Figura 2.*Algoritmo de seguimiento*

Al igual que ocurría con la segmentación, dentro de una región, los valores relativos R/G y R/B no se ven alterados por los cambios de iluminación y su proyección en la superficie del objeto. Por su parte, los valores absolutos RGB varían conforme a los cambios de iluminación que aparecen en la escena. En este caso, el método diseñado actualizará el criterio de homogeneidad (límites de pertenencia a la región que está siendo seguida) correspondiente a los valores absolutos, considerando la tendencia al aclarado u oscurecimiento de la secuencia de imágenes, de tal forma que se adapte a la variabilidad de iluminación durante la intervención.

3. Resultados y discusión

Los algoritmos de segmentación y seguimiento desarrollados han sido validados sobre vídeos de diferentes intervenciones quirúrgicas del CMI. Estas imágenes incluyen diferentes momentos y escenarios quirúrgicos para una validación más fidedigna de los métodos. Las secuencias de validación utilizadas cuentan con un total de 17.494 imágenes (más de 11 minutos).

En una primera validación, los resultados obtenidos demuestran la eficiencia del método de segmentación de regiones en la identificación de las diferentes estructuras anatómicas de la imagen laparoscópica, tales como el hígado, bazo, instrumental, sangre, etcétera. Aún es necesaria una etapa de evaluación exhaustiva que proporcione resultados cuantificables del comportamiento del algoritmo.

La Figura 3 muestra el resultado de una segmentación del hígado (a), de un separador (b), del bazo (c) y de la sangre (d). Como se puede apreciar, la segmentación es eficiente y acota de manera correcta las diferentes estructuras que aparecen en la escena de manera independiente a efectos no deseados. Cabe destacar la eficiencia del algoritmo ante brillos por reflejos especulares en el tejido hepático (b) y disminución periférica de la iluminación (c), donde el algoritmo es capaz de discriminar las estructuras superpuestas difícilmente diferenciables a simple vista.

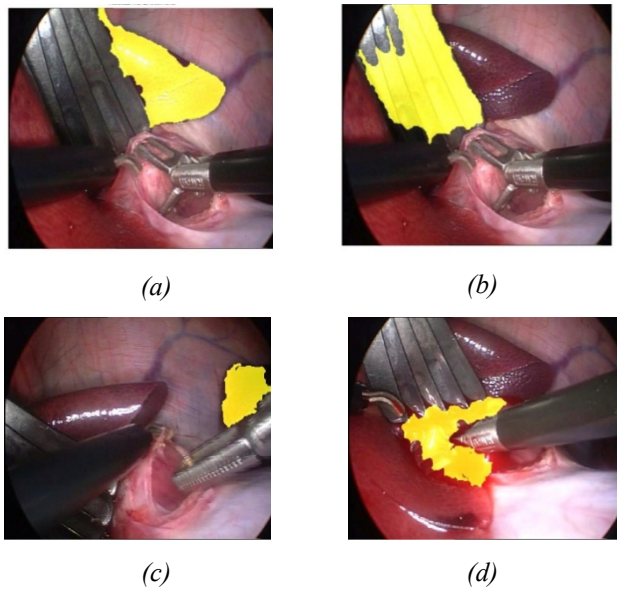


Figura 3.*Resultados de la segmentación del hígado (a), separador (b), bazo (c), sangre (d)*

El criterio elegido para llevar a cabo la segmentación es efectivo, ya que al mantener constantes los límites de pertenencia referentes a los valores relativos R/G y R/B del criterio de homogeneidad, nunca se pierde la referencia de la estructura que se está segmentando; por su parte, al ser variables los límites de pertenencia basados en los valores absolutos de color RGB, se adapta perfectamente a la falta de homogeneidad en la iluminación en la superficie del objeto.

Los tiempos de proceso que se han conseguido con imágenes de 576x720 píxeles son aproximadamente 2 segundos para el preprocesado (de la imagen completa) y una media de 0.13 segundos para el crecimiento. Cabe destacar que estos tiempos han sido medidos con el algoritmo funcionando en máxima precisión; si los tiempos de proceso resultan, por alguna razón, altos, el algoritmo puede realizar la segmentación consumiendo un tiempo varios órdenes de magnitud menor a costa de una cierta pérdida de precisión. Ya que los tiempos de preproceso pueden resultar muy altos dados los tamaños generales de las imágenes con las que se está trabajado, si se desean segmentar más de una estructura sobre la misma imagen no es necesario realizar el preproceso

tantas veces como estructuras a segmentar, si no que con una vez, será suficiente.

En cuanto al seguimiento, la Figura 4 nos muestra el resultado de su aplicación al instrumental en momentos diferentes de una intervención real de cirugía laparoscópica. Como podemos observar, la estructura (sombreada) es seguida de manera correcta mientras el instrumental, que está en proceso de un pinzamiento, pasa por encima de la misma en repetidas ocasiones.

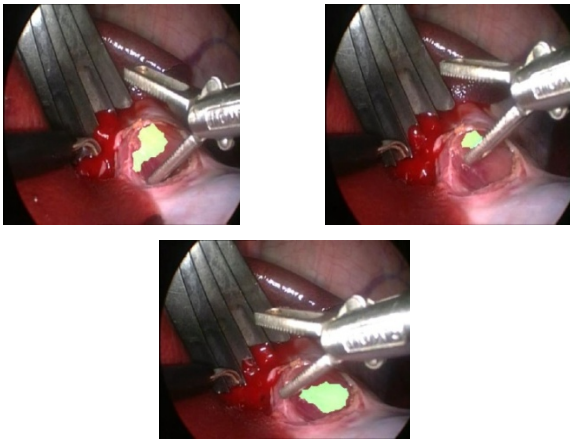


Figura 4.*Resultados del seguimiento*

Para optimizar los resultados del proceso de seguimiento se puede optar por realizar la detección de movimiento entre imágenes no consecutivas ya que con la tasa de imágenes en este tipo de secuencias, los movimientos de objetos en dos imágenes seguidas son mínimos.

Los tiempos empleados en la etapa de seguimiento son aproximadamente de 0.37 segundos por imagen, incluyendo el preprocesado que se hace sobre cada una de ellas. El tiempo consumido por el preprocesamiento es varios órdenes de magnitud menor al tiempo consumido en el caso de la segmentación, esto se debe a que se realiza únicamente sobre un subconjunto de píxeles de la imagen (área de incertidumbre de movimiento).

Obtenidos los resultados, se considera el criterio de homogeneidad diseñado como un criterio de calidad en cuanto a la diferenciación de estructuras en imágenes de laparoscopia. La división del criterio en valores fijos que representan la esencia de la estructura y valores variables que consideran las posibles de iluminación son la base de su robustez.

Por otro lado, mencionar que dados los tiempos de cómputo, los algoritmos no son aplicables en tiempo real. Esto se debe principalmente a haber desarrollado los algoritmos con un lenguaje interpretado como el ofrecido por la herramienta matemática Matlab®. Sin embargo, una migración a una tecnología más potente en cuanto a eficiencia computacional (programación compilada), conseguiría que los tiempos de cómputo se redujeran notablemente, y los métodos diseñados en este trabajo podrían ser utilizados en aplicaciones de tiempo real.

4. Conclusiones

En este trabajo se presentan una técnica semiautomática de segmentación para imágenes de laparoscopia y un método de seguimiento de dichas regiones segmentadas a lo largo de una secuencia de imágenes.

Se puede concluir que la potencia de los métodos de segmentación y seguimiento de estructuras en secuencias de imágenes de laparoscopia reside en la dualidad del criterio de homogeneidad empleado, donde las estructuras presentes quedan caracterizadas en esencia por las relaciones de color R/G y R/B considerando las variaciones de iluminación mediante la modificación de las componentes de color RGB.

Entre los trabajos futuros se abordará la identificación de las estructuras en las imágenes de manera automática, y la mejora de los tiempos de cómputo, que permitan su uso en aplicaciones de tiempo real.

Agradecimientos

Los autores agradecen los medios técnicos y personales prestados por el Centro de Cirugía de Mínima Invasión de Cáceres para la grabación de los vídeos empleados.

Referencias

[1] Park A., Witzke DB. “Training and educational approaches to minimally invasive surgery: state of the art”. Semin. Laparosc Surg,Vol. 9/4, pp. 198-205, 2002.

[2] Blum T., Sielhorst T, and Navab N. “Advanced augmented reality feedback for teaching 3D tool manipulation”. New Technology frontiers in minimally invasive therapies, pp. 223-236, 2007.

[3] Sánchez-González P, Gayá F, Cano AM, Gómez EJ. “Reconstrucción tridimensional en imágenes laparoscópicas a partir de la iluminación de la escena quirúrgica”, XXV Cong. Anual de la Soc. Española de Ingeniería Biomédica, Murcia, pp: 463-466, 2007.

[4] Quartucci Forster C.H., Tozzi, C.L. “Towards 3D reconstruction of endoscope images using shape from shading”. Proc. XIII Brazilian Symp. on Comp. Graphics and image processing, pp. 90-96, 2000.

[5] Ying-Tung Hsiao, Cheng-Lung Chuang, Joe-Air Jiang, Cheng-Chih Chien. “A Contour based Image Segmentation Algorithm using Morphological Edge Detection”. IEEE Internationa Conference on Systems, Man and Cybenetics. Vol. 3, 2962- 2967, 2005.

[6] Yongming Li, Dongmin Lu, Xiqun Lu, Jianming Liu. “Interactive Color Image Segmentation by Region Growing Combined with Image Enhancement Based on Bezier Model”. Third International Conference on Images and Graphics, pp. 96-99, 2004.

[7] Yueyun Shu, Bilodeau G., Farida Cheriet F. “Segmentation of Laparoscopic Images: Integrating Graph-Based Segmentation and Multistage Region Merging”. The 2nd Canadian Conference on Computer and Robot Vision, pp. 429-436, 2005.

[8] Young T.Y., K.-S. Fu. “Handbook of Pattern Analysis and Machine Intelligence”, Vol. 22/8, pp. 888-905, 2000.

[9] Tukey J.W. "Exploratory Data Analysis". Addison-Wesley, Reading, MA, 1977.

Integración de herramientas 3D en un simulador para entrenamiento de técnicas de laparoscopia

D. Ivorra, J.M. Sabater, J.M. Azorin, C. Perez, N. Garcia

Laboratorio de Robotica y Realidad Virtual, Instituto de Bioingenieria, Universidad Miguel Hernández, Elche, España, j.sabater@umh.es

Resumen

Las ventajas aportadas por los simuladores virtuales a la enseñanza, práctica y preparación de intervenciones de cirugía mínimamente invasiva son muchas. Sin embargo, uno de los problemas clásicos en el desarrollo de estos simuladores es el cálculo de las colisiones entre los diferentes órganos, tejidos y las herramientas de laparoscopia utilizadas. Es común realizar simplificaciones de las herramientas quirúrgicas, de forma que quedan reducidas geométricamente a un solo punto, con el perjuicio que ocasiona a la sensación de inmersión. El presente trabajo muestra la solución aportada por los autores para la integración de herramientas con geometría 3D y el cálculo de colisiones dentro de un entorno quirúrgico modelado utilizando las librerías VTK. Se muestran algunas de las herramientas ya modeladas y se presenta un sencillo experimento que demuestra la funcionalidad de las mismas.

1. Motivación

La cirugía mínimamente invasiva minimiza el trauma del paciente y requiere períodos de rehabilitación más cortos con respecto a la cirugía abierta. Sin embargo, debido a que la visibilidad y la maniobrabilidad de las herramientas es reducida, constituye un procedimiento quirúrgico complejo [1].

Contrariamente a la cirugía "abierta" donde los cirujanos pueden manipular y palpar (tocar) el tejido u órgano durante la operación, cualquier procedimiento efectuado en la laparoscopia es llevado a cabo utilizando un instrumento laparoscópico diseñado para encajar dentro del cuerpo a través de unas guías llamadas trocar, que entra a través de la pequeña incisión. El objetivo de este diseño es transformar el movimiento de la mano del cirujano a través de un largo tubo de pequeño diámetro creando una o más funciones de salida en la punta opuesta, dentro de la cavidad del cuerpo, como se observa en la figura 1.

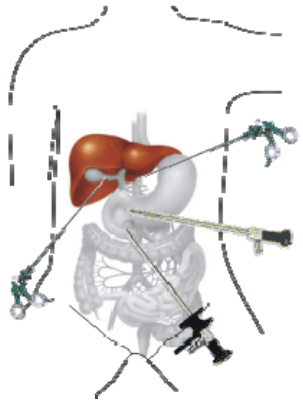


Figura 1. *Concepto de laparoscopia*

El modelo actual más común de enseñanza quirúrgica para la docencia, práctica o preparación de una operación de laparoscopia es una enseñanza por oportunidad, es decir, si un paciente tiene apendicitis, los estudiantes pueden aprender aspectos técnicos de la apendicetomía. Esta situación está cambiando gracias al uso de simuladores quirúrgicos se pueden generar diferentes escenarios, y además incrementando la complejidad de forma gradual. De esta forma, las intervenciones se pueden practicar de forma segura en un simulador antes de operar a un paciente. Sin embargo, la sensación de realidad que ofrecen estos simuladores es todavía claramente mejorable [2].

El presente trabajo se enmarca dentro del desarrollo de un simulador de técnicas laparoscópicas con capacidades hapticas [3], que permita modelar la realidad quirúrgica de forma realista. Entre los retos tecnológicos que esta meta conlleva, uno de ellos es el modelado e integración de las herramientas quirúrgicas y el cálculo de colisiones entre los diferentes tejidos y las herramientas. A menudo, las herramientas son reducidas geométricamente a un punto, tratando de simplificar dicho cálculo de colisiones, y los tejidos son modelados utilizando las librerías opensource VTK, las cuales carecen a priori de la capacidad de deformación y cálculo de colisiones [4]. Este trabajo se centra en el modelado de herramientas quirúrgicas, incluyendo aquellas con movimientos propios y en la integración de las conocidas librerías V-COLLIDE de colisiones dentro de un simulador quirúrgico. Las herramientas presentadas en este artículo son: herramientas de pinza, de grapado, de cuchilla o cortado, y de cauterización.

2. Modelado de herramientas de laparoscopia

Se presenta en primer lugar los pasos dados para la creación de los modelos de las herramientas de laparoscopia utilizadas. Para ello se ha partido de un diseño realizado en 3D mediante el programa 3DS MAX como se observa en la figura 2, para posteriormente exportar cada una de las piezas de la herramienta a formato wavefront (.obj). La elección de este formato se justifica debido a que es un formato fácilmente importable y manejable desde las librerías de visualización grafica VTK.

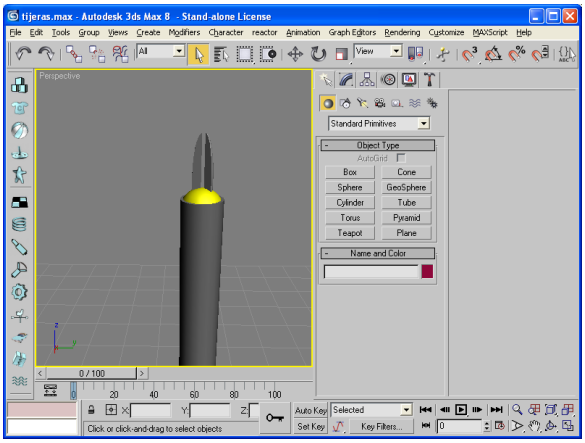


Figura 2. *Diseño inicial de una herramienta con 3DS MAX*

Posteriormente, se ha importado cada archivo .obj (de cada una de las partes constitutivas de la herramienta) para formar la herramienta utilizando de apoyo la clase vtkOBJReader. Las herramientas modeladas para este trabajo fueron las siguientes:

- Lápiz
- Pinzas
- Grapadora (articulada)
- Tijeras (articulada)
- Cutter

Como se cita posteriormente, se ha creado la clase herramienta3D que permite derivar estas y otras herramientas e integrarlas dentro del simulador basado en vtk. Como puede observarse, existen herramientas formadas por una única pieza rígida o bien herramientas articuladas, formadas por varios cuerpos rígidos y con movimientos relativos entre ellos. Por esta razón, se hizo uso de la clase vtkAssembly, de forma que cualquier mecanismo (desde unas tijeras hasta una muñeca robótica esférica) puede ser modelado como parte de la herramienta laparoscopica.

En la figura 3 se puede apreciar un ejemplo de la herramienta más sencilla desarrollada, la herramienta Lápiz. Una herramienta cuya punta, al entrar en colisión con un órgano virtual (mostrado en la figura como una esfera tridimensional) pinta los polígonos intersecados de éste último.

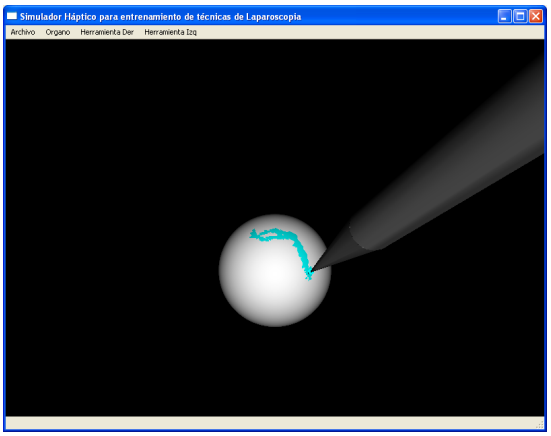


Figura 3. *Herramienta Lápiz*

Otras herramientas, como las pinzas mostradas en la figura 4, son articuladas, por lo que se requiere poder modelar transformaciones internas que reflejen acciones como la rotación del extremo de la herramienta sobre su propio eje o el efecto de abrir/cerrar sus pinzas.

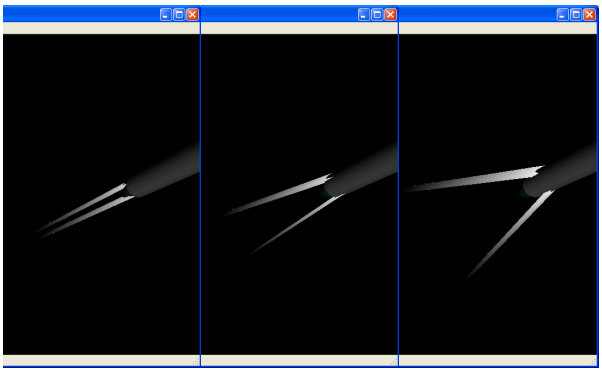


Figura 4.*Herramienta Pinzas con articulación en el extremo*

Mediante la combinación de herramientas, por ejemplo mediante la herramienta lápiz y la herramienta grapadora, se han podido realizar sencillos ejercicios de simulación de grapado a lo largo de una trayectoria previamente definida, tal y como se observa en la figura 5, y que será explicado en la sección 5.

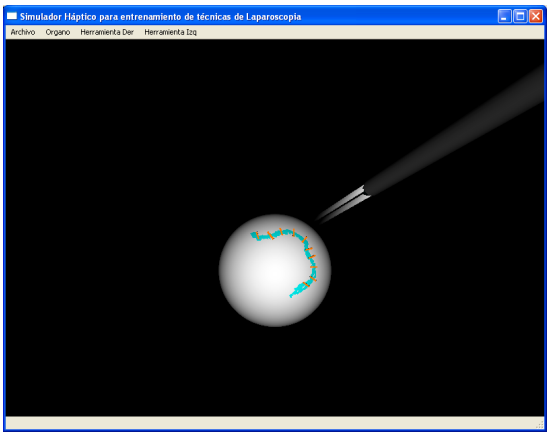


Figura 5.*Simulación de grapado a lo largo de una trayectoria*

3. Arquitectura y características del simulador de herramientas quirúrgicas

El simulador presenta las siguientes características:

- permite utilizar más de un órgano virtual en el escenario
- permite utilizar dos herramientas, una situada en la derecha y otra situada en la izquierda del escenario.
- Detección de colisiones entre órganos-herramientas y herramienta-herramienta
- Permite pintar sobre un órgano
- Permite la colocación de grapas orientadas según la dirección de la grapadora
- Permite movimiento en azimut y elevación de las herramientas
- Permite articular movimientos rotacionales de las herramientas
- Permite articular movimientos de apertura/cierre de pinzas.
- Permite la simulación de grapado a través de una trayectoria previamente definida

En cuanto al software para realizar el simulador, consiste en una serie de clases en código fuente C++ que hacen uso de las siguientes librerías:

- VTK (modelado y visualizado 3D)
- QT (interfaz gráfica)
- V-COLLIDE (detección de colisiones)

VTK [5] (Visualization Toolkit) es un conjunto de librerías desarrollado por Kitware consistente en un sistema de visualización por software que permite la visualización de geometrías 3D, soportando una amplia variedad de algoritmos de visualización y modelado. El ser una herramienta open-source ha impulsado una gran difusión de la misma, extendiendo su aplicación a prácticamente todos los campos en los que se emplean objetos 3D entre los que destacan la medicina, la industria, etc.

QT [6] son unas librerías para creación de interfaces gráficas (menú, barras de herramientas, etc.)

V-Collide [7] es una librería de detección de colisiones completamente gratuita para uso no comercial desarrollada por el grupo GAMMA (Geometric algorithm for modeling, motion and animation) de la universidad de Carolina del Norte. Esta librería realiza una detección rápida y exacta de colisiones entre modelos poligonales triangulados, por lo que puede ser usada para realidad virtual y en una gran variedad de aplicaciones de simulación. La librería está diseñada para operar en ambientes que contienen un gran número de objetos geométricos formados con mallas de triángulos.

4. Integración de la detección de colisiones en el simulador quirúrgico

V-Collide (figura 6) utiliza una arquitectura de detección de colisiones en tres etapas:

- Un test N-body encuentra pares de objetos posiblemente colisionados.
- Un test jerárquico de OBBs (Oriented Bounding Boxes) encuentra posibles pares de triángulos colisionados.
- Un test exacto determina si un par de triángulos están solapados.

La rutina N-body tiene coherencia entre sucesivos intervalos de tiempo de una simulación para tener un buen rendimiento en simulaciones de animaciones y movimiento. Las jerarquías de OBBs (Oriented Bounding Boxes) y los algoritmos exactos de colisión se toman de RAPID, un componente de V-COLLIDE que también está disponible como un paquete independiente.

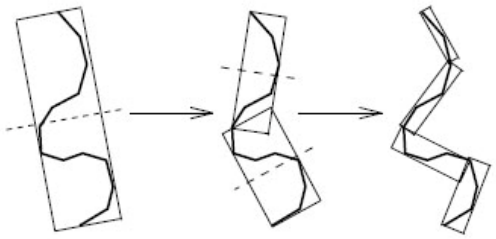


Figura 6. *Algoritmo OBB de V-COLLIDE*

Para la integración de las librerías V-COLLIDE en el simulador se ha desarrollado una clase llamada CollisionObjectFactory que hace de interfaz entre VTK y V-COLLIDE.

La clase CollisionObjectFactory provee de diferentes métodos para el tratamiento de las colisiones así como de la estructura de datos para almacenar información sobre los objetos añadidos al sistema de colisiones.

Las funcionalidades más importantes de esta clase son:

- añadir objetos al sistema de colisiones
- eliminar objetos del sistema de colisiones
- desactivar la colisión entre pares de objetos
- actualizar la matriz de transformación de un ensamblado
- determinar qué órgano ha colisionado con alguna herramienta
- determinar si una determinada pieza ha colisionado
- calcular colisiones
- informar sobre colisiones

Para añadir objetos al sistema de colisiones, CollisionObjectFactory se encarga de realizar las siguientes operaciones:

- triangularización de los polígonos
- escalado en los ejes X,Y y Z

- obtención de información de los triángulos (coordenadas de los vértices y asociaciones de vértices) y almacenamiento en matrices dinámicas.
- creación de un objeto V-Collide utilizando para ello la información de los triángulos almacenada en las matrices dinámicas.
- almacenamiento de información sobre los objetos añadidos en una estructura de datos.

5. Simulación de grapado sobre una superficie 3D

Para comprobar el funcionamiento de la aplicación desarrollada se plantea realizar la siguiente secuencia de operaciones. En primer lugar se utiliza la herramienta lápiz para trazar una trayectoria sobre una superficie 3D (una esfera), para posteriormente utilizar la herramienta grapadora para tratar de colocar la grapas orientadas perpendicularmente a la trayectoria y centradas sobre ella. Se realizaron varios experimentos (mostrados en la tabla 1) donde varios usuarios probaron el sistema, midiendo el error de colocación obtenido.

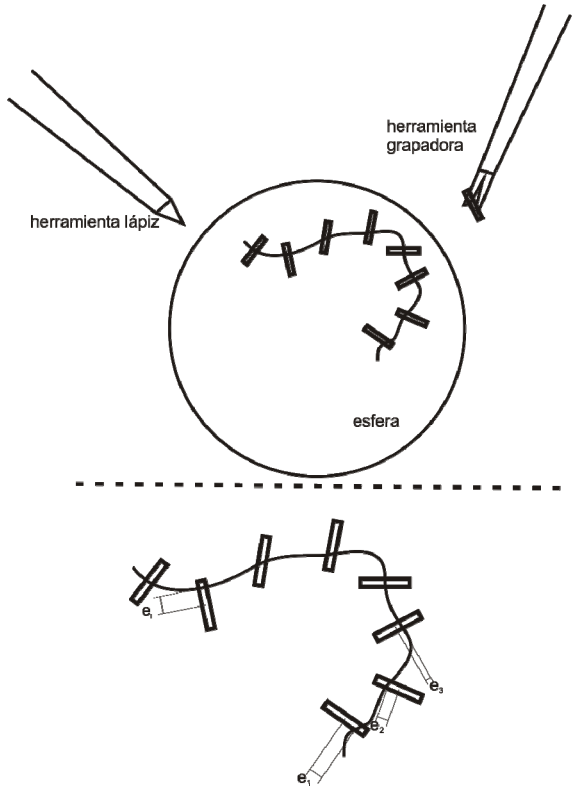


Figura 7.*Experimento de grapado según trayectoria previa*

	Nº grapas	Error=$\sum e_i$
Usuario1	17	0.2516
Usuario2	15	0.1908
Usuario3	20	0.1978

Tabla 1. *Resultados de grapado*

6. Futuros trabajos

El trabajo presentado muestra la forma de integrar herramientas 3D articuladas en un simulador de cirugía minima invasiva basado en las librerías VTK. Se ha detallado el uso de las librerías V-Collide para el cálculo de las colisiones. Actualmente, la continuación de este trabajo se centra en:

- Implementación de órganos deformables
- Implementación de nuevas herramientas de laparoscopia, como por ejemplo, herramientas de sutura o herramientas de cauterización en forma de garfio, etc.
- Implementación de nuevas herramientas para el aprendizaje: borrador, regla, etc.
- Ejercicios de simulación diferentes al de grapado a lo largo de una trayectoria como por ejemplo: ejercicios de penetración, ejercicios de agarre, etc.
- Ejercicios evaluativos/estadísticos de la precisión y del nivel de objetivos alcanzados
- Integración de las herramientas de laparoscopia con dispositivos hápticos

Referencias

[1] Cleary K., Nguyen C., State of art in surgical robotics: clinical applications and technology challenges. Computer Aided Surgery, 2001, 6(6): 312-28

[2] Liu A., Tendick F., Cleary K., Kaufmann C.: a survey of surgical simulation: applications, technology, and education. Presence 12 (6) (2003)

[3] Sabater, JM., Azorin, JM. Garcia, N., Perez, C. "Algorithm for haptic rendering of reconstructed 3D solid organs" *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2008 Springer. Accepted for publication.

[4] Schroeder W., Martin K., Lorensen B. The Visualization Toolkit. An object oriented approach to 3D graphics. Kitware, 2004

[5] Página web de VTK. http://www.vtk.org (last visited, February 2007)

[6] Troltech ltd webpage. http://www.trolltech.com (last visited, February 2007)

[7] Página web de V-COLLIDE http://www.cs.unc.edu/~geom/V_COLLIDE/ . (last visited, February 2007)

La Formación de Recursos Humanos para la Gestión de Equipos Médicos: Instancias Involucradas y sus Competencias en Perú

L. Yabar Escribanel[1], D. O. García Romero[1], E. Villavicencio Chamorro

[1] Grupo de Investigación y Desarrollo en Ingeniería Biomédica, UTP, Lima, Perú, lyabar@utp.edu.pe , 0020019@utp.edu.pe , u2eavch@yahoo.es

Resumen

La falta de coordinación, regulación y supervisión entre los Ministerios de Salud y Educación provoca que los profesionales egresados no estén sintonizados con las necesidades de los establecimientos de salud, tampoco se investigue y desarrolle Equipos Médicos (EM), según el perfil epidemiológico, menos tener una industria en nuestro país. Asimismo, en la generación de los servicios de salud el factor mas importante son los recursos humanos (RRHH), éstos tienen la responsabilidad gestionar los EM que forman parte del servicio prestado al paciente. Las currículas existentes no contemplan conocimientos básicos ni especializados en la gestión de los EM, éstos son adquiridos por experiencia, lo cual no asegura el sostenimiento de los EM, tampoco garantiza calidad y eficiencia del servicio prestado al paciente. La publicación pretende concientizar a las instancias sobre la importancia de formar RRHH en la gestión de los EM.

1. Introducción

En atención a su envergadura un establecimiento de salud brinda servicios para asistir personas, prevenir enfermedades, tratar y rehabilitar pacientes, elevar la calidad profesional y realizar investigaciones, entre otras actividades. Tal variedad de actividades requiere de un adecuado soporte administrativo, humano, económico, normativo, clínico, ético y social. Por este motivo, el establecimiento de salud es considerado como una de las instituciones más complejas tanto desde el punto de vista de arquitectura, ingeniería, instalaciones, equipamientos, como de servicios, tecnología y administración. El objetivo central de todo establecimiento de salud es la prestación de servicios con la máxima calidad de atención al usuario (paciente). Por otra parte, lo natural es que la demanda de estos servicios pueda ser ilimitada, mientras los recursos disponibles son limitados. La contraposición de estos dos conceptos es la que determina la necesidad de una verdadera gestión, es decir, la movilización efectiva y eficiente de todos los recursos que participan en la atención médica: recursos humanos, recursos tecnológicos y recursos financieros.

2. Metodología

La prestación de los servicios en los establecimientos de salud cada día se hace más dependiente de las tecnologías en salud. Desde el momento en que se desarrolla una tecnología hasta su disponibilidad en el mercado, incorporación, utilización y su gestión, se recorren una serie de pasos en los cuales están involucrados muchos sectores. En consecuencia las tecnologías en salud podemos situarlas en tres ámbitos: Desarrollo de la Tecnología en Salud (fuera del ámbito hospitalario), Incorporación de la Tecnología en Salud (dentro del ámbito hospitalario) [1], Gestión de la Tecnología en Salud (dentro y fuera del ámbito hospitalario). Esta última debe llevar a cabo adecuadamente todos los procesos de la incorporación de la tecnología, lo cual significa trabajar en forma coordinada, articulada y funcional con todos los actores vinculados a ella. Así podemos mencionar que en la gestión de la tecnología en salud intervienen los siguientes procesos: planeamiento tecnológico estratégico, financiamiento, inversión, presupuesto de la tecnología, gestión de la tecnología propiamente dicha, adquisición de la tecnología, gestión de riesgos y mejoramiento de la calidad, así como la formación de RRHH. Cabe señalar, que en el desarrollo, la incorporación y la gestión de una tecnología en salud el proceso que más sobresale es la formación de RRHH especializados lo cual garantiza el cumplimiento y sostenibilidad de los demás procesos. En este sentido en la mayoría de los países industrializados el desarrollo, incorporación y gestión de una tecnología en salud funcionan en perfecta coordinación, es decir, las necesidades de tecnologías requeridas por los establecimientos de salud son suplidas por la industria, mientras que en nuestro país se ha logrado una coordinación efectiva entre necesidades y la disponibilidad de tecnologías apropiadas.

2.1. Situación actual: países de la región y Perú

Debemos destacar que en países como Brasil, Cuba y México existen políticas destinadas a la formación de RRHH en la Gestión de los Equipos Médicos (GEM). Ello ha permitido que estos países posean adelantos en investigación y desarrollo, así como su debida industrialización y gestión. En el caso concreto para la formación de RRHH, como ejemplo podemos citar que el gobierno brasilero en la tentativa de lidiar con todos los problemas relacionados con los EM, desarrolló diversos proyectos que variaban desde la formación del personal para actuar en el área de salud hasta la elaboración de normas técnicas nacionales para los EM. En este sentido, a partir de 1990 el Ministerio de Salud del Brasil empezó a invertir 2 millones de dólares para la implantación y

mantenimiento de los programas de formación de personal en GEM, estos programas estuvieron a cargo de entidades formadoras del Ministerio de salud del Brasil, así como de otras entidades relacionadas con el sector salud [2]. Esta situación es contraria en los establecimientos de salud del sector público de Perú, donde existe una total descoordinación y dependencia absoluta de la incorporación de tecnologías relativas a los EM y ausencia de su respectiva gestión. Por otro lado, ésta no ha sido acompañada por un desarrollo y vinculación de RRHH debidamente formados en la GEM. No se ha dado una coordinación entre las entidades formadoras de RRHH y los establecimientos de salud, las cuales puedan suplir las demandas y perfiles ocupacionales necesarios en este campo. Todo ello ha provocado un alto índice de deterioro y obsolescencia de los EM que se encuentran en los establecimientos de salud [3]. A continuación, se muestran gráficos, obtenidos del último "Diagnóstico del Sistema de Mantenimiento", Programa de Fortalecimiento de Salud. Lima – Perú, efectuado en el año 1998 por Ministerio de Salud.

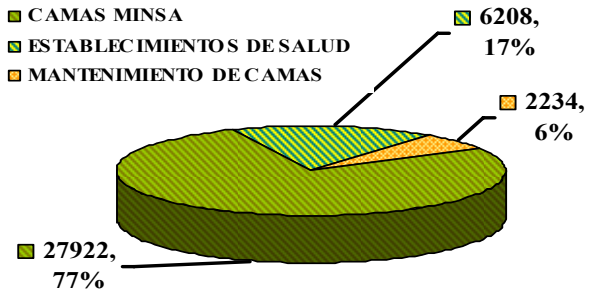


Figura 1. *Distribución de camas y su mantenimiento.*

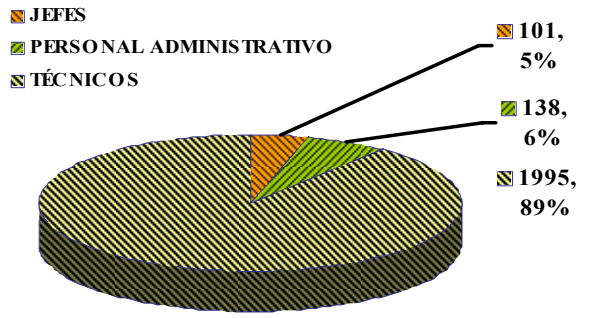


Figura 2. *Distribución del personal de mantenimiento.*

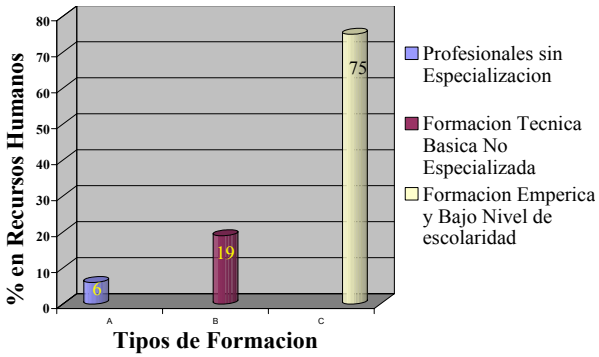


Figura 3. *% de recurso humanos vinculados a los equipos médicos en los establecimientos de salud*

2.2. Problemática

El problema más notorio que se ha identificado es la no existencia de instancias de coordinación intersectorial entre el Ministerio de Salud y el Ministerio de Educación que permitan emprender acciones conjuntas para definir y actualizar los perfiles ocupacionales del personal de la salud de acuerdo a los requerimientos o necesidades de la población y su área geográfica. Esta falta de coordinación se origina en el hecho que las entidades educativas no son reguladas ni supervisadas, lo que a su vez provoca que los profesionales egresados no estén sintonizados con las verdaderas necesidades de los establecimientos de salud [4]. La carencia de estos RRHH debidamente formados en la GEM ha provocado al interior de los establecimientos de salud de nuestro país lo siguiente [5], referido a los equipos médicos:

- Inadecuada distribución respecto a las necesidades requeridas por los servicios asistenciales;
- Sub utilización y sobre utilización.
- Altos porcentajes de fallas provocadas por los usuarios;
- Altos porcentajes de dinero destinados a la compra de en contraposición a lo invertido en mantenimiento interno;
- Inadecuado inventario físico lo que deriva en la pérdida de los mismos;
- Existencia de gran cantidad de empresas prestadoras de bienes y servicios sin diferenciación alguna;
- Elevados costos ofertados por empresas;
- Elevados costos del mantenimiento por servicios prestados por terceros;
- Falta de calidad de los servicios por empresas prestadoras de servicios;
- Tiempos de respuesta elevados, tanto por el personal interno de las unidades de mantenimiento del hospital como de empresas prestadoras de servicios.

2.3. Propuesta

En este sentido, la existencia de tecnologías en salud relativas a los EM en los establecimientos de salud necesariamente requieren de RRHH debidamente formados en la GEM. Así ambos insumos y componentes podrán garantizar la producción de los servicios en salud prestados a los pacientes.

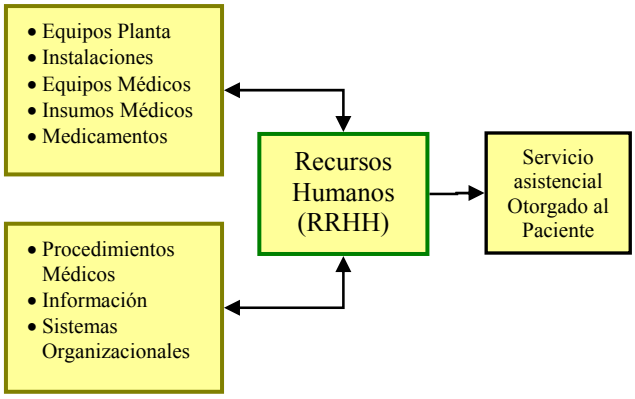


Figura 4. *Tecnologías en Salud y RRHH para la producción del servicio asistencial prestado al paciente.*

Asimismo, la complejidad y desarrollo de las Tecnologías en Salud relativas a los EM se incrementa cada día debido a las innovaciones tecnológicas, las cuales representan un beneficio en la prestación de los servicios hacia el paciente, pero a la vez un riesgo sino se cuenta con RRHH debidamente formados en la GEM. A continuación detallamos, las políticas, estrategias, objetivos y acciones más importantes de la propuesta [**6**]:

Políticas y descentralizadas

- Evaluar permanentemente los perfiles ocupacionales.
- Planificar la formación y distribución de RRHH. [7].
- Evaluar en forma periódica al personal formado.
- Desarrollar un sistema de capacitación permanente continua y sostenida.
- Fomentar procesos de asistencia técnica.
- Fomentar la investigación y el desarrollo.
- Acreditar al recurso humano formado.

Estrategias

- El Ministerio de Salud (MINSA) a través del Instituto de Desarrollo de Recursos Humanos (IDREH) y de sus órganos competentes, debe ejercer su rectoría a través de las competencias y funciones que le fueran asignadas en la Ley de Salud No. 27657, en la cual se establecen el "análisis, regulación, evaluación, control, formulación, desarrollo, implementación, diseminación, formación, asignación, supervisión, soporte, normatividad y dirección en el rubro de investigación, formación y capacitación de los RRHH del sector salud" [8].
- Instituciones vinculadas a la formación de RRHH lleven a cabo coordinaciones con el Ministerio de Educación y el Ministerio de Trabajo con el fin de emprender acciones conjuntas para definir y actualizar los perfiles ocupacionales del recurso humano del sector salud, así como su asignación organizacional y funcional en los organigramas de los establecimientos de salud.
- Instituciones vinculadas a la formación de RRHH realicen coordinaciones articuladas y concertadas con todos los organismos del MINSA, Hospitales y Direcciones de Salud (Disas), de las áreas asistenciales, administrativas y gestión técnica-operativa los cuales en la actualidad están encargados de planificación, adquisición, operación, gestión y evaluación de una tecnología en salud relativas a los equipos médicos [9].
- Instituciones vinculadas a la formación de RRHH en coordinación con el Sistema Nacional Coordinado y Descentralizado de Salud propicien alianzas estratégicas y concertadas permanentemente a nivel intra-sectorial e inter-sectorial: Órganos del MINSA, ESSALUD, Sanidad de Fuerza Armadas y Policiales, Clínicas privadas, empresas proveedoras y comercializadoras de bienes y servicios, empresas prestadoras de servicio de salud, Institutos, Organismos no gubernamentales, Organismos Científicos, Industria Química Farmacéutica.

Objetivos

- Desarrollar capacidades concertadoras con todas las áreas implicadas del MINSA, Hospitales y Disas, con la finalidad de conocer sus necesidades reales [7].
- Elaborar un diagnóstico situacional de EM.
- Definir los perfiles ocupacionales de acuerdo a las necesidades del MINSA.
- Desarrollar propuesta estandarizada de capacitación y formación.
- Evaluar y regular aspectos de la calidad de los Recursos Humanos.
- Evaluar si los currículas de los programas responden a las necesidades de la población.

Acciones a corto plazo:

Su objetivo es dar a conocer y sensibilizar sobre el significado de la GEM y cuales son sus aportes al mejoramiento de atención en salud. Ejemplo: Cursos de Actualización y Talleres Introductorios, y Asistencia Técnica periférica y descentralizadamente.

Acciones a mediano plazo:

Su objetivo es brindar conocimientos intermedios y avanzados en la GEM y su integración a la administración hospitalaria. Ejemplo: Programas de Educación Permanente, Cursos de Especialización.

Acciones a largo plazo:

Su objetivo es brindar conocimientos avanzados los cuales estarán orientados a la investigación, desarrollo y la GEM. Ejemplo: Diplomados, Maestrías, Doctorados. Estas acciones estarán orientadas a los RRHH de las áreas asistenciales, administrativas, y de gestión técnico operativa, y a la obtención de una experiencia práctica mediante el entrenamiento en los establecimientos de salud.

3. Resultados

El establecimiento de políticas, estrategias, objetivos y acciones en la formación de RRHH para la GEM, ha permitido a países como Brasil, Cuba y México obtener resultados y producciones notorias en Investigación y Desarrollo, así como en la Industria, y en la GEM. Definitivamente el desarrollo de estas actividades han impactado favorablemente en la prestación de los servicios de salud en los aspectos económicos, sociales, y en la calidad del servicio prestado a los pacientes, y además de la calidad del recurso humano formado para el sector salud en dichos países. En consecuencia, estos resultados son posibles de ser alcanzados por nuestro país y no resulta iluso aspirar a obtenerlos, si se toman las decisiones necesarias para poner en marcha la presente propuesta. En contraposición en nuestro país en 10 años solamente se ha alcanzado lo siguiente [9]:

- Área académica: diversos grupos de I&D (activos), diversos cursos electivos (activos), 01 Licenciatura (no activa), diplomatura (no activa), 01 maestría (activa).
- Área laboral, 01 unidad de ingeniería clínica (activa), 01 Instituto de Gestión de tecnología (activo).

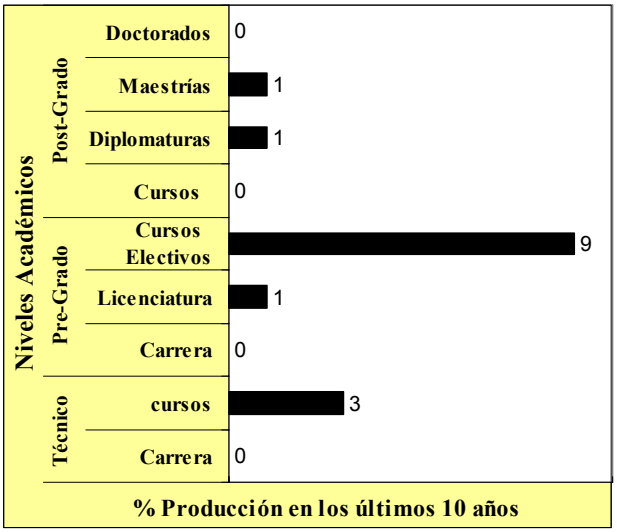


Figura 5.*Estadísticas de los últimos 10 años área académica*

Cabe destacar, que lo alcanzado se debe más ha esfuerzos personalizados como ha iniciativa de alguna institución interesada en el tema. También, debe mencionarse que lo alcanzado en la mayoría de casos es solamente cantidad, ya que si evaluamos los contenidos de cada uno de estos ámbitos posiblemente encontremos deficiencias que aun no han sido corregidas. Faltando también fortalecer y promocionar otras áreas muy estratégicas como importantes.

4. Discusión

El éxito de esta propuesta para formación de RRHH en la GEM dependerá de la forma en que se realice y de la utilización de las estrategias aquí planteadas para su puesta en marcha. En este sentido consideramos que la estrategia más adecuada es aquella que realice cambios escalonados con el fin de obtener resultados a corto, mediano y largo plazo, a través de las acciones antes indicadas. Por otro lado, se debe tener en cuenta que estas acciones deberán estar enmarcadas en un programa Interministerial Salud – Educación que le proporcione herramientas de regulación y control sobre las instituciones públicas y privadas que realicen labores de formación de los RRHH en la GEM, con el fin de alinearlos con los objetivos antes señalados [10].

5. Conclusiones

La presente propuesta permitirá disminuir los problemas presentados por las propias tecnologías, así como principalmente disminuir los riesgos a los pacientes que están en contacto con las mismas, y también con el personal asistencial que los manipula. Asimismo, fortalecerá e impulsará el desarrollo, incorporación y gestión de los equipos médicos a través de la formación y capacitación de los recursos humanos del MINSA con programas especializados y sostenidos, con el fin de elevar la calidad del servicio prestado a los pacientes y con el acompañamiento eficiente del recurso económico.

Referencias

[1] L. Lara, Departamento de Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos, Grupo de Biología y Biofísica Aplicada Universidad Simón Bolívar. “Una visión integral de la Gestión de la Tecnología en Salud”. Caracas – Venezuela, 1997.

[2] M.S.T Bottesi y S.J. Calli, Departamento de Engenharia Biomédica, Faculdade de Engenharia Eletrica, UNICAMP e Centro de Engenharia Biomédica. “Uma visao atual dos cursos de treinamento de pessoal técnico para atuacion na area da saude no Brasil”. Sao Paulo – Brasil, 1997.

[3] Antonio Hernández, Organización Panamericana de la Salud, División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. “Plan Regional para la Planificación, Regulación y Gestión de la Infraestructura Física y Tecnológica de los Servicios de Salud”. 1999.

[4] Dr Francisco Sagasti y Ing. Alejandro Afuso, Seminario Taller de Desarrollo de los Recursos Humanos para el Fortalecimiento de los Niveles Descentralizados de Salud: Las Concertaciones necesarias. “Escenarios alternativos de futuro en Salud y modelo cualitativo de oferta /demanda de recursos humanos: Metodología y presentación de resultados de estudio”. Lima – Perú, 2002.

[5] L. Yabar & at, Instituto de Desarrollo de Recursos Humanos, Ministerio de Salud. “Situación del Equipamiento Médico en los Hospitales Públicos del Perú”. XVIII Congreso Brasileiro de Ingeniería Biomédica, CBEB 2002. San José dos Campos - Brasil, 2002.

[6] Instituto de Desarrollo de Recursos Humanos, Ministerio de Salud. Seminario Taller de Desarrollo de los Recursos Humanos para el Fortalecimiento de los Niveles Descentralizados de Salud: Las Concertaciones necesarias. ” Conclusiones Finales”. Lima – Perú 2002.

[7] Ministerio de Salud, “Lineamientos de Política Sectorial para el Periodo 2002 - 2012 y Principios Fundamentales para el Plan Estratégico Sectorial del Quinquenio Agosto 2001 - Julio 2006”. Lima – Perú, 2002.

[8] Ministerio de Salud, “Ley 27657 del Ministerio de Salud”. Lima – Perú, Enero 2002.

[9] L. Yábar, C. Cóndor, D. García, E. Villavicencio, Grupo de I&D – FIEM – UTP, “La Ingeniería Biomédica en Perú: retrospectiva y situación actual”, IV Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica. Isla Margarita-Venezuela. Septiembre 2007.

[10] Dra. Laura Feuerwerker, Seminario Taller de Desarrollo de los Recursos Humanos para el Fortalecimiento de los Niveles Descentralizados de Salud: Las Concertaciones necesarias. “Lecciones aprendidas en experiencias latinoamericanas para el desarrollo integrado de la Educación y los Servicios de Salud: Los Proyectos UNI”, Lima – Perú 2002.

Arquitectura para la gestión y almacenamiento de imagen médica en ensayos clínicos multicéntricos

M.A. Laguna Lobato[1,2], N. Malpica[1], J. A. Hernández Tamames[1]

[1]Laboratorio de Análisis de Imagen Médica y Biometría, Universidad Rey Juan Carlos, Móstoles, España
{norberto.malpica, juan.tamames}@urjc.es
[2]Servicio de Informática, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España, {malaguna}@sescam.jccm.es.

Resumen

La gestión de la imagen médica en los ensayos clínicos que se realizan en múltiples centros, presenta necesidades particulares que no han sido resueltas en los actuales sistemas PACS.

En este trabajo se presenta una arquitectura abierta que satisface las principales necesidades de información y flujos de trabajo típicos de los ensayos clínicos multicentro, contemplando entre otras funcionalidades: la gestión de diferentes formatos y estándares de imagen médica digital; la indexación de las imágenes por criterios mas adecuados a la investigación clínica; la implementación de flujos de trabajo y protocolos propios de los ensayos clínicos y el control de calidad en la imagen.

Este trabajo es la continuación de los esfuerzos que en esta materia se están realizando en Laboratorio de Análisis de Imagen Médica y Biometría de la Universidad Rey Juan Carlos, desde hace varios años y que ahora tienen su fruto en una arquitectura abierta y una implementación Software Libre de la misma.

1. Introducción

Los entornos hospitalarios disponen en la actualidad de sistemas PACS basados en IHE y DICOM que gestionan y almacenan eficientemente la imagen médica digital en el proceso asistencial [1]. Las ventajas de estas soluciones son ampliamente conocidas y el alto nivel de implantación de sistemas PACS en los hospitales demuestran la validez de los mismos.

Existen estudios previos que demuestran la importancia de utilizar estándares como DICOM [2], para la gestión de imagen en el caso de los ensayos clínicos. Aunque como se verá a lo largo del presente documento, los ensayos clínicos poseen matices importantes que no son contemplados por los sistemas PACS actuales.

Un sistema PACS se caracteriza por organizar la información entorno al paciente, lo que lógicamente supone una dependencia sobre el sistema de identificación de pacientes existente y estos a su vez sobre el centro sanitario.

En el caso de los ensayos clínicos, estos suelen ser realizados en un laboratorio de investigación que trabaja con diferentes centros. Esta característica supone un problema, porque al guardar imágenes de diferentes centros, se pueden producir colisiones en los identificadores de pacientes. Se puede decir, entonces, que los ensayos clínicos precisan que la organización de la información y las imágenes, gire entorno al estudio y no entorno al paciente.

Sin embargo, la organización de la información entorno al paciente, no es el único problema. Los ensayos clínicos suelen recoger tanto imágenes de modalidades como imágenes procesadas que pueden estar en diferentes formatos, lo supone que no siempre se trabaje con un único formato de imagen. Además, el flujo de trabajo que se aplica a las imágenes en un ensayo clínico difiere mucho del flujo de trabajo asistencial o diagnóstico.

Otro factor que toma especial relevancia en los ensayos clínicos, es el control de la calidad de las imágenes de los estudios [3]. Es importante comprobar que las imágenes reunen unos criterios mínimos antes de ser añadidas a un estudio.

Por todos estos motivos, se ha diseñado una arquitectura abierta cuya finalidad es ofrecer un mecanismo eficiente de gestión de la información en los ensayos clínicos multicéntricos basados en imagen médica digital, así como disponer de un sistema de almacenamiento y recuperación de imágenes médicas adaptado a las características propias de los ensayos clínicos.

La arquitectura presentada en este trabajo está basada en trabajos previos de investigación que nuestro grupo ha realizado en materia de modelos de gestión de ensayos clínicos [4].

2. Materiales y métodos

En la construcción y especificación, tanto de la arquitectura como de la implementación del sistema, se han aplicado principios y técnicas de Scrum [5], una metodología ágil que facilita la construcción de sistemas complejos mediante fases de prototipado cortas y continuas.

El modelado de la arquitectura se ha hecho con UML y para la construcción de la herramienta se ha optado por la construcción de una aplicación web en lenguaje Java. En la construcción de la misma, se ha buscado en todo momento la aplicación de frameworks y librerías de software libre, para utilizar en la medida de lo posible soluciones existentes y probadas en la resolución de los problemas encon-

trados. En este desarrollo se han utilizado los siguientes proyectos:

- Hibernate, como motor de persistencia objeto relacional (ORM).
- Spring, como framework para la gestión de las dependencias funcionales entre los componentes software y para la gestión de la transaccionalidad.
- MyFaces, como framework de la capa de interfaz de usuario.
- dcm4che2, como framework para la manipulación de objetos DICOM e implementación de transacciones.
- xmedcom, como utilería de transformación de imágenes entre diferentes formatos.
- niftijlib, como librería de manejo de imágenes Nifti/Analyze.
- eXist, base de datos XML para la indexación de información de las imágenes.
- MySQL y Postgres como bases de datos relacionales.
- Apache, como servidor web.
- Tomcat, como contenedor web.
- Apache Tomcat AJP Connector.

Se han elejido librerías y frameworks basados en software libre para aprovechar al máximo el conocimiento y experiencia existentes, con la intención de poder centrar nuestros esfuerzos en resolver los problemas propios de esta arquitectura. Además se intenta colaborar en la medida de lo posible con la comunidad de software libre, por ejemplo, una serie de mejoras que han sido implementadas para nuestro proyecto sobre la librería niftijlib, han sido reportadas a los responsables de este proyecto.

Dado que en algunas materías existen múltiples proyectos basados en software libre, se han realizado trabajos de evaluación y pruebas de diferentes proyectos, de manera que se han escogido para cada tarea las herramientas mas aceptadas por la comunidad y acordes a nuestras intenciones.

La arquitectura de la aplicación sigue como regla de diseño principal el patrón MVC para la construcción de aplicaciones web. Aunque este no ha sido el único patrón de diseño que se ha utilizado para la resolución de determinados problemas, por ejemplo se ha recurrido a los patrones: façade, abstract factory, DAO, Domain Service Owner Transaction, etc.

3. Resultados

Los objetivos que satisface la arquitectura son los siguientes:

- Independencia del formato de imagen.
- Control de calidad en la recepción de las imágenes.
- Indexación avanzada de las imágenes.
- Implementación de las transacciones DICOM C-STORE como SCP y SCU.
- Gestión de procedimientos y protocolos por estudios.
- Gestión y almacenamiento de las imágenes originales.

3.1. Representación abstracta de imágenes

Para satisfacer el primero de los requisitos se ha creado un modelo de objetos que representa una imagen en el sistema, de manera abstracta e independiente a cuaquier formato actual. Esto permite crear implementaciones concretas de imágenes para cada uno de los formatos que se deseen utilizar, por lo que la arquitectura resulta extensible.

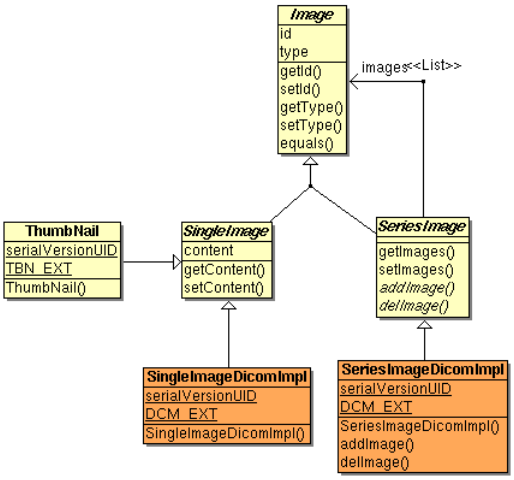


Figura 1. *Modelo de objetos de imagen*

Como se puede observar en la figura 1, una imagen es una entidad que posee dos atributos, un identificador y un tipo. La entidad imagen se especializa en dos tipos de imágenes, imágenes simples o imágenes compuestas de series de imágenes. En un tono mas oscuro se observa un ejemplo de especialización de imagen, que en este caso se trata de la implementación DICOM de dichos tipos de imágenes.

Sin embargo, no es suficiente con la especificación de una imagen, sino que es preciso gestionar, almacenar y convertir las imágenes. Para tal fin se ha recurrido al concepto de colección de imágenes. Una colección se asocia con un ensayo de manera que recoge todas las imágenes de los estudios que componen el ensayo. Para la manipulación de las imágenes y las colecciones se ha creado una jerarquía de interfaces y clases abstractas que especifican el comportamiento de cada elemento.

En la figura 2 se puede apreciar como un gestor de imágenes se sirve de dos interfaces para la creación y conversión de imágenes. Dos clases concretas implementan las operaciones de creación y conversión para el caso de las imágenes DICOM. Para la gestión de las colecciones se utiliza un gestor que se apoya en dos interfaces, una que especifica las operaciones relacionadas con las colecciones XML para la indexación de imágenes y otra para las operaciones relacionadas con las colecciones de imágenes, tal y como se puede observar en la figura 4.

Existe una implementación concreta de la colección XML que utiliza la base de datos XML *eXist* y una implementación concreta de la colección de imágenes que utiliza el sistema de ficheros. Como se puede observar, toda la infraestructura de tratamiento de imagen ha sido diseñada para no tener dependencias de ninguna librería o framework.

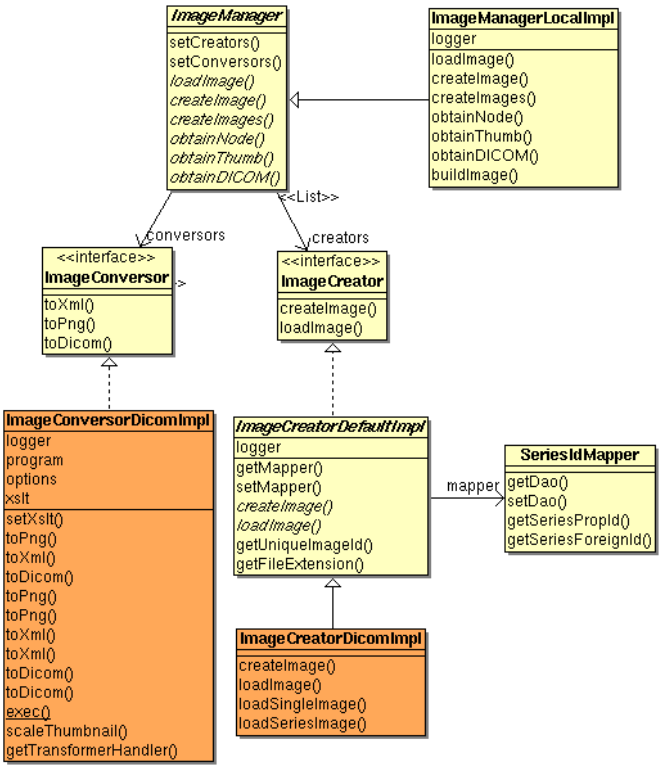


Figura 2. *Modelo de objetos para la gestión de imágenes*

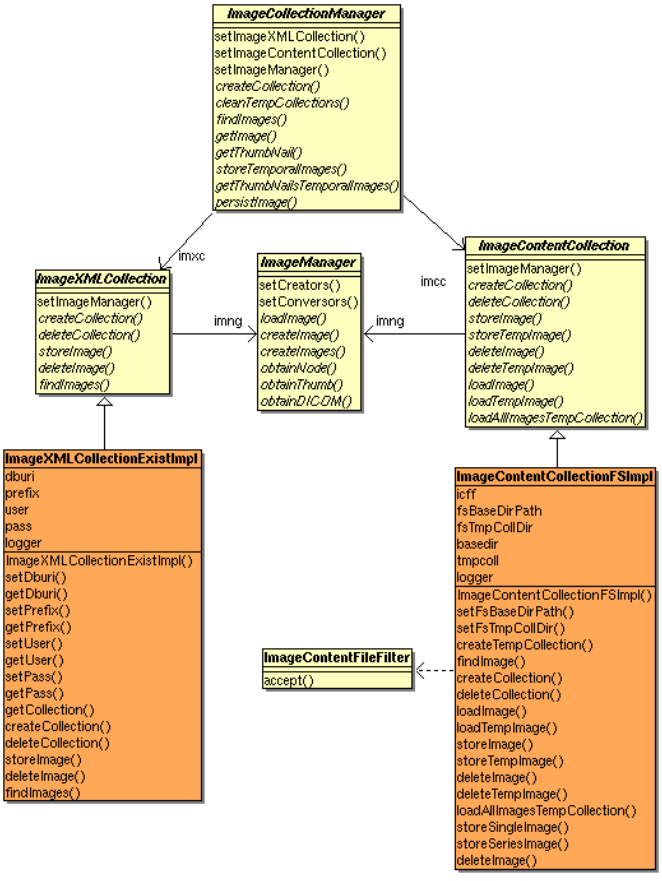


Figura 3. *Modelo de objetos para la gestión de colecciones de imágenes*

Las dependencias de creación están aisladas en el fichero de configuración del contexto de aplicación de Spring, con lo que en el código no existen dependencias sobre los frameworks utilizados, mas allá de las clases que implementan las interfaces y clases abstractas.

3.2. Control de calidad

El proceso de añadir imágenes a un estudio está dividido en dos fases. En primer lugar las imágenes deben ser enviadas al sistema de información, que las almacena en un espacio temporal. Posteriormente, un investigador se encargará de revisar las imágenes y bien asociarlas a un estudio o bien desestimarlas.

Se han implementado dos formas de enviar las imágenes al sistema, mediante una transacción DICOM C-STORE o mediante el navegador web. En el primer caso, las imágenes se almacenan en una localización identificada por el AETitle de la estación que envía las imágenes. En el segundo caso, la localización se identifica por el usuario que envía las imágenes.

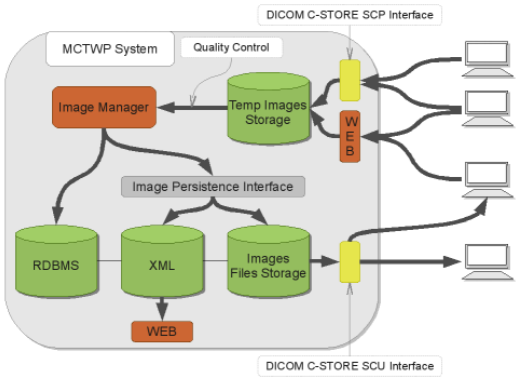


Figura 4. *Flujo de trabajo y control de calidad*

3.3. Flujo de trabajo

El sistema permite definir protocolos en los que se describen los procesos que deben ser realizados a una imagen que se añade a un estudio. Un estudio tendrá un protocolo asociado, de manera que cuando una imagen es añadida a un estudio, el sistema genera una lista de procesos pendientes de realizar a la imagen, en función del protocolo.

Los procesos son tareas que se asignan a los miembros investigadores del ensayo. Esto permite controlar el flujo de trabajo y recoger de forma ordenada los resultados de los procesos. Estos resultados pasan a ser registrados y almacenados de manera que quedan vinculados no solo al proceso, sino a la imagen y al estudio.

El sistema no solo indexa imágenes por atributos propios de las mismas, sino que están son también recuperables por los atributos de los propios resultados.

4. Discusión

El sistema implementa el control de calidad y el seguimiento de procesamiento, necesario en un estudio clínico.

Este tipo de características no están presentes en los PACS u otros sistemas actuales de gestión de imagen. El empleo de herramientas y librerías de software libre ha demostrado ser una alternativa práctica y eficiente para el desarrollo.

5. Conclusiones

Se ha propuesto una arquitectura para el almacenamiento y la gestión de imágenes en estudios clínicos multicéntricos, y se ha presentado una implementación de la misma empleando herramientas y librerías de software libre. El sistema incorpora herramientas de control de calidad y gestión de procesamiento y resultados, y permite la gestión eficiente de un alto número de estudios.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido desarrollado en el marco del proyecto PRICIT 05/05 de la Comunidad de Madrid.

Referencias

[1] Huang HK. PACS and Image Informatics. Wiley, 2004.

[2] Sanjay S. et al. Picture Archiving and Communication Systems Applied to Clinical Trials. Applied Clinical Trials http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com, Feb. 2004.

[3] Huang HK PACS is only in the beginning of being used as a clinical research tool. Biomed Imaging Interv J 23(1):12-41, 2007

[4] Hernandez J.A., Acuña C., de Castro V., Marcos E., Lopez M., Malpica N. A Web-PACS for multi-center clinical trials. IEEE Trans. on Information Technologies in Biomedicine vol. 11 no. 1, pp. 87-93, 2007.

[5] Schwaber, K. & Beedle, M. (2001), Agile Software Development with SCRUM, Prentice-Hall. 11(1):87-93, 2007

Metodología para la detección de microcalcificaciones en mamografías digitales utilizando Wavelets

D. Alvarez Gómez [1], M. Guevara Gómez [1], J. García Arias [2], J. Santamaría Moya[2].

O. Vélez Martínez [2],

[1] Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia, {damianalvarez, marlugue}@ohm.utp.edu.co.

[2] Universidad del Quindío {jairgarcia, jsantamaria, oavelez}@uniquindio.edu.co.

Resumen

En este documento se presenta una metodología para detectar microcalcificaciones en mamografías digitales, el proceso se divide en tres etapas principales: preprocesamiento, en esta etapa se realiza la eliminación de la etiqueta y la reducción de ruido con la técnica Normal Shink; detección de micro calcificaciones individuales con Wavelets y posteriormente se hizo agrupamiento de microcalcificaciones con un algoritmo que utiliza comparación de distancias. Los mejores resultados se obtuvieron con la descomposición en subbandas Wavelet, para la validación de los algoritmos se utilizaron imágenes de la bases de la base de datos MINIMIAS.

1. Motivación

El cáncer de seno es un crecimiento maligno de células que inicia en las células del pecho es el tipo de cáncer mas común que afecta a las mujeres y es el segundo que les puede causar la muerte. Según la Organización mundial de la salud al año se diagnostica cáncer de seno aproximadamente a 1.2 millones de personas [9] En Europa se estima que en el año 2004 se tuvieron 350.000 nuevos casos y 130.000 muertes [4]. El único método efectivo para la detección temprana de este tipo de cáncer es la mamografía, en ella es posible detectar microcalcificaciones (Mcal) agrupadas, que son la manifestación mas temprana de cáncer de seno y se presentan en la imagen como pequeños puntos de alta intensidad. El hallazgo de microcalcificaciones se considera de gran interés, ya que corresponde aproximadamente a la mitad de los tipos de cáncer detectados. Por estas razones se hace necesario desarrollar sistemas que permitan una rápida detección de las Mcals en este tipo de imágenes de bajo contraste y alto contenido de información. Se propone una metodología para la detección de microcalcificaciones agrupadas en mamografías digitales mediante Wavelets, que ayude al especialista a validar o a rechazar resultados, mejorando la sensibilidad del diagnóstico y reduciendo la cantidad de falsos positivos y negativos traumáticos para el paciente

2. Marco Teórico y conceptual

El procesamiento digital de imágenes se ha convertido en una herramienta indispensable a nivel médico, el procesamiento de éstas hace posible mejorar características que resultan útiles para su lectura y análisis por parte del especialista.

Desde hacer algunos años se han venido utilizando diversas técnicas de dominio espacial y técnicas de dominio en frecuencia para el análisis de imágenes. En cuanto a detección de micro calcificaciones en mamografías, se ha recurrido a técnicas de segmentación por discontinuidades como la morfología matemática y la transformada Wavelet, además se han empleado técnicas como la umbralización de entropía [7], teoría Fractal [3], diferencia de filtros Gaussianos [10], maquinas de soporte vectorial [2], redes neuronales [11] y modelos de Markov [6].

2.1. Transformada Wavelet.

Cuando se aplica la DWT (Transformada Wavelet Discreta) a una imagen proporciona una matriz de 4 tipos de coeficientes Wavelet: aproximaciones, detalles horizontales, detalles verticales y detalles diagonales. La aproximación contiene la mayor parte de la energía de la imagen (información más importante), mientras que los detalles tienen valores próximos a cero.

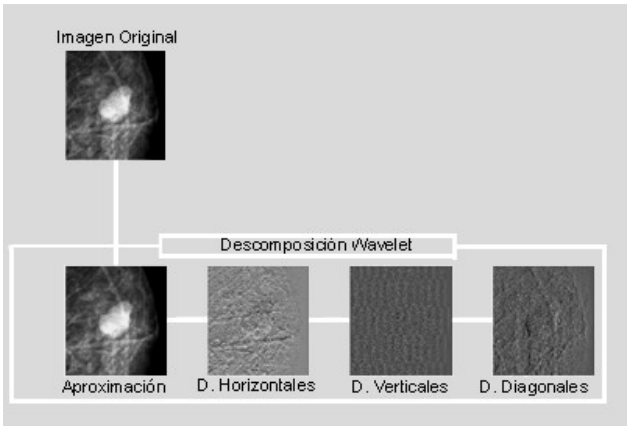


Figura 1.*Descomposición Wavelet*

Al aumentar el nivel de descomposición wavelet se observan coeficientes de mayores magnitudes, además se puede comprobar como existen similitudes espaciales a través de las subbandas.

2.2. Relación Pico Señal/Ruido (PSNR)

La relación pico señal a ruido define la relación entre la máxima energía posible de una señal y el ruido que la afecta. La PSNR se define usando el error cuadrático medio, que para dos imágenes monocromas I y K de tamaño $M \times N$ se define como:

$$MSE = \frac{1}{MN} \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{j=0}^{N-1} \|I(i,j) - K(i,j)\|^2$$

Así, el PSNR se define como:

$$PSNR = 10.\log_{10}\left(\frac{MAX^2{}_I}{MSE}\right) = 20.\log_{10}\left(\frac{MAX_I}{\sqrt{MSE}}\right)$$

Donde MAX_I es el valor máximo que puede tomar un píxel en la imagen.

3. Materiales.

Se utilizaron imágenes tomadas de una versión reducida de la base de datos MINIMIAS (The Mammographic Image Analysis Society) que cuenta con imágenes de 200 micrómetros por píxel y 8 bits por píxel, tienen un tamaño de 1024x1024 [8]. Las imágenes seleccionadas corresponden a 13 imágenes con microcalcificaciones malignas, 10 imágenes normales y 2 con presencia de calcificaciones benignas.

Debido a que la información proporcionada por al base de datos no contiene la ubicación exacta de cada hallazgo, se hizo necesaria la idenficación de cada calcificación de forma manual por el radiólogo experto [1].

4. Métodos

4.1. Preprocesamiento

Se realiza eliminación de objetos aislados que no aportan información (etiqueta) basándose en la técnica de etiquetado de componentes conexas [10], los resultados se muestran en la figura 2.

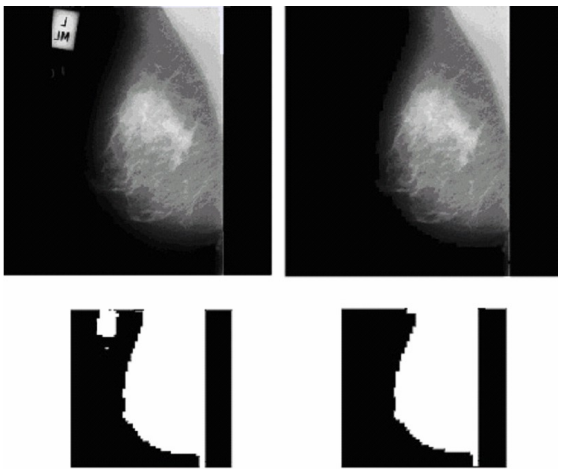


Figura 2.. *Eliminación de etiqueta*

Luego se reduce el ruido blanco Gaussiano, que por presentarse en todas las frecuencias, se asume afecta a las mamografías [1].

Por la alta complejidad de las imágenes se requiere una técnica adaptativa que tenga en cuenta la variación de características entre una región y otra de la imagen, se emplea una técnica basada en wavelets que involucra tres pasos básicos que son: Descomposición en subbandas wavelet, modificación de los coeficientes y reconstrucción de la imagen a partir de coeficientes modificados [4].

La modificación de coeficientes wavelet se llevó acabo utilizando la técnica de modificación de valor de umbral conocida como reducción normal (Normal Shink) que según [5] presenta mejores resultados que los métodos convencionales.

En la siguiente expresión se muestra las condiciones de comparación de la técnica Normal Shrink.

$$\sigma^2 = \begin{cases} x, si|x| > T \\ 0, si|x| \le T \end{cases}$$

Los resultados obtenidos con base en la relación pico señal a ruido (PSNR) se muestran en la tabla 1. La técnica que mejores resultados entregó alcanzó una PSNR de 72.9824db obtenida con una técnica de reducción normal con umbralización fuerte.

Desviación Estándar	Normal Shrink (Umbral Fuerte)	Normal Shrink (Umbral suave)	Filtrado de mediana	Filtrado de Wiener
0,1	72,9824	69,4409	68,2047	68,6104
0,3	63,0022	60,2985	58,8287	58,7330
10	32,6909	29,8560	28,3743	28,1282
20	26,6064	23,7950	22,3657	22,1032
30	22,9676	20,2948	18,8333	18,6069

Tabla 1. *Resultados de PSNR en la reducción de ruido*

En la figura 3 se muestra una mamografía antes y después de aplicar la técnica de reducción normal con umbralización fuerte.

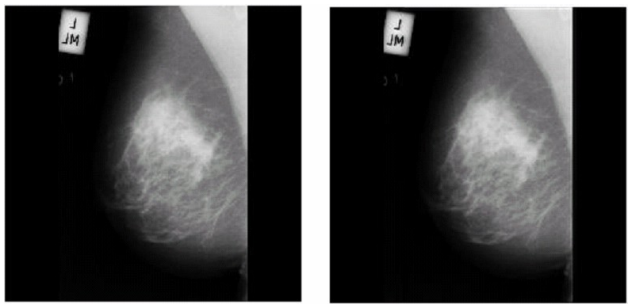


Figura 3.*Mamografía con reducción de ruido*

4.2. Detección de microcalcificaciones individuales

Esta etapa busca aislar las microcalicificaciones de manera automática sin alterar sus propiedades espaciales. El método de detección fue dividido en tres fases: en la primera se busca hacer más visibles las microcalcificaciones, esto se logra realizando un realce de contraste para incrementar la intensidad de gris de las microcalcificaciones. En la segunda fase se realiza segmentación utilizando dos métodos, uno que utiliza un algoritmo de filtrado morfológico llamado Top-Hat y otro que utiliza la transformada Wavelet. Finalmente en la tercera fase se busca visualizar una imagen binaria que solo contenga las microcalcificaciones en color blanco y el fondo de la imagen en negro [1].

Para el realce de contraste se ha implementado la técnica de filtrado ponderado seguida de ampliación de contraste. En este tipo de filtrado la imagen se procesa aplicando una máscara que causa el efecto de dispersión, esto hace que las microcalcificaciones se hagan mas visibles ya que mientras la información de baja frecuencia es disminuida en intensidad, los detalles de alta frecuencia son amplificados.

$$fe(m,n) = [g(m,n) - \mu_g(m,n) + \alpha x g(m,n)]$$

La técnica de ampliación de contraste realza el contraste de una mamografía ajustando su histograma de tal manera que incremente la separación del nivel de gris del fondo y los objetos. Una forma general de transformación es

$$f(x) = \begin{cases} f_1(x), 0 \le x < S_1 \\ f_2(x), S_1 \le x < S_2 \\ f_3(x), S_{n-1} \le x < L \end{cases}$$

Para evaluar las diferentes técnicas de realce, se usaron regiones de interés (ROI's) de 64x64 píxeles de mamografías con calcificaciones de la base de datos MIAS [11]. Como indicador de desempeño se observó conjuntamente la ROI y su histograma en el cual debe apreciarse un amplio rango dinámico y valores de gris distribuidos a lo largo de toda su escala. Además, la ROI Realzada debe mantener el tamaño y la forma de los objetos de interés. En la figura 4 se muestra el efecto de aplicar la técnica de realce de contraste.

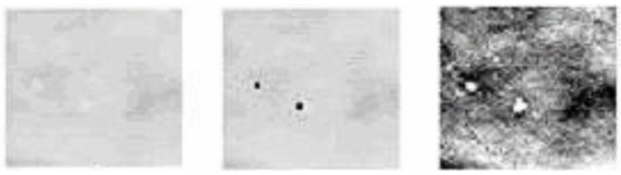


Figura 4.*De izquierda a derecha. ROI original. ROI etiquetada por el especialista. ROI realzada.*

En la figura 5 se muestra la imagen de una mamografía antes y después del realce.

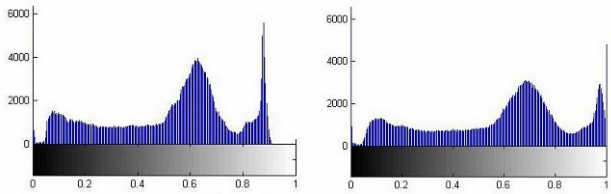


Figura 5.*Histograma antes y después del realce.*

En la fase de de segmentación de micro calcificaciones se emplea primero el algoritmo top hat, este algoritmo permite resaltar niveles de gris de alta intensidad y objetos de tamaño y forma determinados por el elemento estructurante (SE). El algoritmo top hat está dado por la siguiente ecuación

$$c(x,y) = A(x,y) - [(A(x,y) \Theta SE) \oplus SE]$$

Posteriormente se realizó la implementación utilizando una Wavelet madre Daubechies, específicamente una con 8 momentos de desvanecimiento (P), ya que por las propiedades de las microcalcificaciones, permite la inclusión de una menor cantidad de información indeseada de alta frecuencia y detalles de los tejidos de mama asociados a bajas frecuencias. Se realizó una descomposición en subbandas de tercer nivel, que se determinó en forma experimental. Por último se reconstruye la imagen a partir de los detalles.

4.3. Agrupamiento de Microcalcificaciones

Las microcalcificaciones son malignas según lo expuesto por especialistas cuando se encuentran en grupos de cinco o más, en un área de un centímetro cuadrado. Para agruparlas se realizó un algoritmo, en el cual se compara la distancia máxima dmax de separación entre objetos etiquetados, si la distancia entre objetos con etiquetas i y j (y este último es de color blanco), d_{ij} es menor que dmax, se le asigna un mismo color a los elementos i y j, en el caso en que el elemento con etiqueta j no sea blanco se propaga el color de éste al elemento con etiqueta i. Para el caso contrario dmax<d_{ij} no se asigna ningún color. Este proceso se realiza hasta que se analicen todos los elementos.

5. Resultados

Fue necesario realizar una etapa de preprocesamiento para la reducción de ruido en la imagen de mamografía, pero la de mejor desempeño fue la normal shrink.

Para la segmentación, el análisis multiresolución con wavelets hace que la estructura espacial de la microcalcificación se deforme un poco (aunque con esta segmentación se obtienen mayor cantidad de puntos), por el contrario con la segmentación Top-Hat se conservan las propiedades de las microcalcificaciones. Se procesaron 25 imágenes de la base de datos MINIMIAS, de éstas 15 contenían microcalcificaciones malignas. En la tabla 2 se muestran la detección de puntos luego de aplicar los segmentadores a 10 imágenes que contenían información de interés (5 o mas microcalcificaciones).

Imagen	Número de Mcal	No de puntos detectados con Wavelets	No de puntos detectados con top-hat	%acierto con Wavelets	%acierto con top-hat
Mdb209	19	21	18	89,5	94,7
Mdb213	15	13	17	86,7	86,7
Mdb216	21	17	18	80,9	85,7
Mdb219	13	13	16	100	76,9
Mdb233	65	76	72	83,1	89,2
Mdb238	5	4	4	80,0	80,0
Mdb245	43	46	46	93,0	93,0
Mdb249	11	10	14	90,9	72,7
Mdb252	7	9	4	71,4	57,1
Mdb253	5	4	5	80,5	100
			%Total de acierto	85,5	83,6

Tabla 2. *Detección de microcalcificaciones.*

6. Conclusiones

En la etapa de preprocesamiento, para la reducción de ruido, se logró el mejor resultado utilizando la técnica normal Shrink con umbral fuerte alcanzando una PSNR de 72.9824db.

Se lograron detectar las microcalcificaciones agrupadas con un porcentaje de acierto de 85.5% usando la segmentación con wavelet y de 83.6% con el método Top-Hat, obteniendo los mejores resultados con la primera técnica.

Agradecimientos

Al doctor Armando Franco Linares, Quien estuvo al tanto del trabajo de una forma desinteresada, Validando los métodos Propuestos.

Referencias

[1] ALVAREZ, D. A., Marta Lucia Guevara, Germán Andrés Holguín. Pre-procesamiento de imágenes aplicado a mamografías digitales. Scientia et Technica. , v.Año XI, n.No 31, 2006. , v.31, 2006.

[2] BAZZANI, Armando et al. Automatic detection of clusteredmicrocalcifications using a combined method and and SVM classifier.In: International Journal of Modern Physics C. Vol. 11, No. 5,2000.

[3] BOCCHI, L; COPPINI, G and NORI, J. G. Detection of single andclustered microcalcifications in mammograms using fractals modelsand neural networks. Italia, 2003.

[4] BOYLE P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004 Ann Oncol 16: 481-488.

[5] GUPTA, Savita; KAUR, Lakhwinder and CHAUHAN, R.C. Imagedenoising using wavelet thresholding. India, 2002.

[6] LEI Zheng, Andrew K, et al. Detection of cancerous masses forscreening mammography using DWT based multiresolution Markovrandom field. Texas AM University, 1996.

[7] MELLOUL,M.andJOSKOWICZ,L.Segmentationofmicrocalcification in X-ray mammograms using entropy thresholding.Congress on Computer Assisted Radiology and Surgery, 2002.

[8] MIAS. Base de datos etiquetada de mamografías digitales. Disponible en Internet en URL: <http://peipa.essex.ac.uk/ipa/pix/mias/>

[9] OMS.Prevention of Cancer. Nacional Cancer Institute.USA:OMS;2001

[10] OPORTO DIAZ, Samuel A. Detección automática de agrupamientos de microcalcificaciones en mamografías digitalizadas. México, 2004,198 p. Tesis (Maestría). Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Sistemas inteligentes

[11] PAPADOPOULOS, A and FOTIADIS, D.I and LIKAS, A. Anautomatic microcalcification detection system based on a hybrid neuralnetwork classifier. In: Artificial Intelligence in Medicine. No. 25,149″U167, 2002.

Alineamiento de sistemas PET/CT para pequeños animales basado en detección de capilares

J. Chamorro-Servent[1], A. Rodríguez-Ruano[1], J. Pascau[1], A. Udías[2], A. Sisniega [1], V. García-Vázquez, JJ. Vaquero[1], M. Desco[1]

[1] Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, desco@mce.hggm.es

[2] Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad Rey Juan Carlos, Fuenlabrada, España

Resumen

Los equipos PET/CT para pequeños animales permiten adquirir imágenes anatómicas y moleculares al mismo tiempo.
Este trabajo presenta un maniquí y un método de registro para el cálculo del desalineamiento de los campos de visión de estos sistemas. El maniquí, sencillo de reproducir, consta de tres capilares rellenos de FDG, distribuidos de forma triangular en tres planos diferentes. El método de registro rígido encuentra la transformación geométrica (rotación y translación) entre imágenes PET y CT a través de una función de coste expresada en términos de la diferencia de localización y orientación de las rectas que componen las imágenes. Se ha comprobado la alta robustez y precisión del método para diferentes configuraciones geométricas, lo que, junto al bajo coste computacional y simplicidad del maniquí, hacen de este método una solución eficaz para alinear sistemas multimodales PET/CT.

1. Introducción

La adquisición simultánea de imágenes anatómicas y moleculares de pequeños animales es posible actualmente gracias a los sistemas multimodales PET/CT. En el caso de pequeños animales, donde la resolución es mucho mayor que en el caso de humanos, es muy importante realizar un alineamiento correcto de los campos de visión.

Existen diferentes técnicas precedentes de registro de imágenes intermodales [2]. Algunas de ellas se basan en la construcción de maniquíes complejos [3][5] para la automatización de los distintos mecanismos de alineamiento; otras se basan en la distribución de marcadores de referencia a lo largo del campo de visión [7][4]. La ventaja de estas últimas es que son simples y requieren una interacción mínima por parte del usuario, pero tienen el inconveniente de que el error depende de la configuración de marcadores y de la posición del objeto respecto a ellos [8], motivo por el cual el uso de marcadores de referencia para encontrar la matriz de transformación no ha dado resultados óptimos.

Por lo tanto, es de interés diseñar un maniquí y un método que permita calcular los desalineamientos de los sistemas PET/CT de manera robusta y con un bajo coste de fabricación.

Este trabajo presenta un maniquí tridimensional de alineamiento fácilmente reproducible con materiales de laboratorio y un método de registro automático que permite medir la relación geométrica entre el PET y el CT de forma fiable y repetible.

Dicho método establece la correspondencia entre dos conjuntos de rectas 3D, previamente localizadas en cada par de estudios PET/CT. Finalmente, se calcula la transformación rígida (rotación y traslación) entre cada par de conjuntos de rectas a través de una función de coste expresada en términos de la diferencia de localización y orientación de las rectas que componen cada par de imágenes.

2. Material y métodos

2.1. Descripción del maniquí

Los principales objetivos en el diseño del maniquí han sido: facilitar su fabricación posterior utilizando materiales sencillos de bajo coste, una alta fiabilidad y baja dependencia de su posición en el campo de visión.

Se ha diseñado y construido un maniquí que consiste en tres capilares rellenos de FDG colocados de manera que forman un triángulo en la vista de planta pero cada uno de los tubos se sitúa a una altura diferente, Fig.1. Los capilares usados son marca BLAUBRAND intraMARK. Cat. No. 708709 (10µl/1.24mm de diámetro externo). Para formar la estructura y separar los capilares a distintas alturas se ha utilizado un material de espuma de baja densidad.

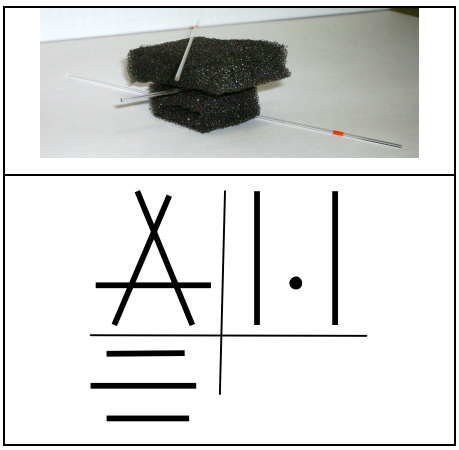


Figura 1. *Maniquí. Fotografía y esquema de las diferentes vistas*

2.2. Adquisición de la imagen

La adquisición de imágenes CT y PET se realizó utilizando un sistema multimodal PET/CT para pequeños animales (eXplore VISTA/CT, GEHC) [6][9]. El método propuesto se aplicó a siete pares de imágenes. En la Fig. 2 podemos ver una imagen del maniquí en ambas modalidades y su fusión tras aplicar el método.

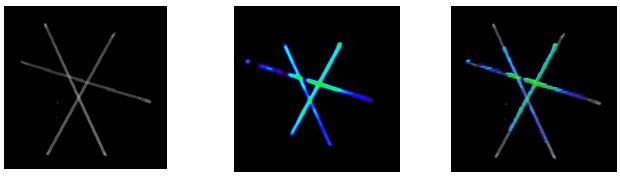


Figura 2. *Imagen del maniquí. De izquierda a derecha: CT, PET y Fusión.*

Para evaluar la robustez del alineamiento con respecto a las relaciones geométricas de los capilares (ángulos y distancias), de las siete adquisiciones realizadas, las cuatro primeras se hicieron con unas relaciones geométricas totalmente distintas a las tres últimas.

Con el propósito de evaluar el error cometido en el registro, se adquirió un punto de ^{22}Na simultáneamente con cada estudio sin tener efecto en el proceso de registro, dado que el método de registro se basa en la localización y orientación de los capilares, descartando el resto de información de la imagen.

2.3. Método de registro

El objetivo es encontrar una transformación rígida 3-D (sólo translaciones y rotaciones) para cada par de imágenes PET/CT. El método utilizado se basa en un algoritmo iterativo que minimiza una función de coste expresada en términos de localización y orientación de cada uno de los capilares.

El primer paso para ello consiste en una detección inicial de los capilares en las imágenes de ambas modalidades, reduciendo así la información a dos conjuntos de rectas.

Una vez tomada la imagen del maniquí, distinguimos los capilares de cada una de las diferentes imágenes fijando un umbral de niveles de gris. De esta forma, etiquetamos las regiones correspondientes a los capilares de la siguiente manera:

X_n={puntos del capilar n de la imagen CT}

Y_n={puntos del capilar n de la imagen PET},

para n=1, 2,3.

Para detectar las líneas que describen la posición y orientación de cada capilar, utilizamos el método de Análisis de Componentes Principales (PCA) sobre cada distribución de puntos X_n e Y_n [1].

Denominamos $X_n = (a_n, \vec{u}_n)$ la línea correspondiente al capilar n de la imagen CT, donde a_n es uno de sus puntos y $\vec{u}_n$ su vector director. De la misma manera, $Y_n = (b_n, \vec{v}_n)$.

De esta forma, cada conjunto de datos se reduce a tres ecuaciones de recta.

El siguiente paso es encontrar la transformación rígida existente entre estos dos conjuntos de rectas. Para ello, hemos utilizado el algoritmo desarrollado por Kamgar-Parsi et al. [10] para registrar conjuntos de líneas 3D. Se trata de un algoritmo iterativo que minimiza una función de coste utilizando la norma L_2 entre segmentos de recta:

$$\sum_{n=1}^{3} \int_{-L_n/2}^{L_n/2} \|(a_n - t - Rb_n) + \alpha(\vec{u}_n - R\vec{v}_n)\|^2 \partial\alpha = \sum_{n=1}^{3} \left[L_n \|a_n - t - Rx_n\|^2 + \frac{L_n^3}{6}(1 - \vec{u}_n^T R\vec{v}_n) \right]$$

En nuestro caso:

$X_n = (a_n, \vec{u}_n, L_n)$ es el segmento de longitud L_n de la recta n dentro del campo de visión del CT.

$Y_n = (b_n, \vec{v}_n, L_n)$ es el segmento de longitud L_n de la recta n dentro del campo de visión del PET.

t y R son el vector de translación y la matriz de rotación respectivamente.

Teniendo en cuenta que el campo de visión (FOV) del sistema PET es inferior al del CT (FOV PET en milímetros: [67.81, 67.81, 47.28], FOV CT en milímetros: [65.60, 65.60,70.78]) y la geometría descrita por los capilares (Fig.1), podemos considerar los segmentos de línea de longitudes $L_1 = L_3 = 67.81$ mm (capilares oblicuos), $L_2 = 47.28$ mm (capilar transversal)

El problema de minimización se resuelve mediante la aproximación de mínimos cuadrados. En cada iteración del algoritmo se calcula el vector de traslación y la matriz de rotación gracias a la descomposición en valores singulares (SVD) de la matriz de covarianza.

3. Resultados

Como se ha comentado anteriormente, se calculó el error cometido durante el alineamiento incluyendo en el maniquí un punto de ^{22}Na durante la adquisición, que no afectó en el proceso de registro. En las tablas 1 y 2 podemos ver los errores para las diferentes adquisiciones:

	Error punto de ^{22}Na imagen (mm)
Adquisición 1	0.47
Adquisición 2	0.32
Adquisición 3	0.23
Adquisición 4	0.42
Adquisición 5	0.42
Adquisición 6	0.34
Adquisición 7	0.35

Tabla 1. *Error medido con los puntos de ^{22}Na para cada adquisición*

Error cuadrático medio (mm)	0.36
Desviación típica (mm)	0.08

Tabla 2. *Error cuadrático medio y desviación típica*

Los errores de las tres últimas adquisiciones, cuya configuración geométrica (ángulos y distancias entre capilares) es muy diferente a las anteriores, no afectan a la repetibilidad de los resultados.

La convergencia del método se alcanza en unas 20-25 iteraciones y en un tiempo de ejecución de unos 5 segundos.

4. Conclusiones

Nuestros resultados demuestran que el método y el maniquí presentados pueden estimar los desalineamientos PET/CT en sistemas multimodales PET/CT con una precisión mucho mejor que la mitad de la resolución del PET (1.4 mm). Por otro lado, el maniquí descrito puede construirse manualmente con materiales estándares de laboratorio.

La robustez del método no depende de la configuración geométrica del maniquí, como es el caso en los algoritmos basados en marcadores de referencia. El hecho de que el error no dependa del posicionamiento del maniquí, permite que diferentes usuarios puedan construir su propio maniquí con el fin de calibrar el sistema PET/CT.

Por otro lado el método de registro es estable, puesto que aprovecha toda la información de la recta, es decir, no sólo su localización, sino también su orientación (ángulos).

La robustez, precisión y bajo coste computacional, junto con la simplicidad del maniquí, hacen de este método una solución eficaz para alinear los sistemas multimodales PET/CT en un entorno real.

Agradecimientos

Este proyecto fue financiado por CDTEAM (programa CENIT, Ministerio de Industria).

Referencias

[1] R. Duda, P.Hart, D.Stork: "Pattem Classification - Second Edition", John Wiley & Sons, 2001.

[2] Hill, D. L., P. G. Batchelor, et al. "Medical image registration." Phys Med Biol 46(3): R1-45, 2001.

[3] Chow, P. L., D. B. Stout, et al. "A method of image registration for small animal, multi-modality imaging." Phys Med Biol 51(2): 379-90, 2006.

[4] Liang, H., Y. Yang, et al. "A microPET/CT system for in vivo small animal imaging." Phys Med Biol 52(13): 3881-94, 2007.

[5] Meei-Ling, J., Yu-Ching, N., et al. "A combined micro-PET/CT scanner for small animal imaging" Nucl Instrum Meth A 569(2):314-318, 2006.

[6] Wang, Y., J. Seidel, et al. "Performance Evaluation of the GE Healthcare eXplore VISTA Dual-Ring Small-Animal PET Scanner." J Nucl Med 47: 1891-1900, 2006.

[7] Vaquero, J. J., J. Pascau, et al. "Field of View Alignment on a Multimodal PET/CT Scanner for Small Animals." 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record: 2868-2869, 2007.

[8] Fitzpatrick, J. M., J. B. West, et al. "Predicting error in rigid-body point-based registration." IEEE Trans Med Imaging 17(5): 694-702, 1988.

[9] Vaquero, J. J., S. Redondo, et al. "Assessment of a New High-Performance Small-Animal X-ray Tomograph." IEEE T Nucl Sci: (in press).

[10] Behzad Kamgar-Parsi and Behrooz Kamgar-Parsi. “Algorithms for Matching 3D Line Sets”. 2004 IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.

Desarrollo de un maniquí de constancia para el control de calidad de imagen en equipos radiográficos digitales

P. Mayo Nogueira[1], F. Rodenas Escriba[2], B. Marín[3], G.Verdú Martín[3], J.M. Campayo Esteban[1]

[1]*TITANIA ST, Grupo* Dominguis, C/ El Palleter, nº 13, 46008-Valencia, Spain.

p.mayo@lainsa.com , j.campayo@lainsa.com

[2] Departamento de Matemática Aplicada, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, frodenas@mat.upv.es

[3] Departamento de Ingeniería Química y Nuclear, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, gverdu@iqn.upv.es, biemapei@aaa.upv.es

Resumen

En la actualidad los equipos radiográficos con obtención de imagen digital están remplazando a los convencionales de imagen analógica. Este aumento de la utilización de aparatos con tecnología digital hace necesario un estudio del análisis de la calidad de imagen obtenida en este tipo de equipos, dicho análisis es necesario para garantizar unas imágenes adecuadas que permitan un diagnóstico correcto.

Para el control de calidad de imagen se usan maniquíes radiográficos específicamente construidos para el tipo de equipo y de imagen, por tanto, se hace necesario el desarrollo y calibración de maniquíes adecuados para las tecnologías digitales.

En este trabajo, presentamos un maniquí de constancia desarrollado específicamente para equipos digitales junto con una aplicación informática para el análisis de la imagen que permita realizar un control de calidad de la imagen obtenida en el equipo radiográfico digital de forma automatizada.

1. Introducción

Los equipos radiográficos digitales están sustituyendo de forma paulatina a los equipos analógicos convencionales. Este hecho hace necesaria una revisión de los parámetros que usualmente se analizan en los programas de control de calidad y sus límites de tolerancia. El análisis de la calidad de la imagen obtenida de un maniquí radiográfico resulta útil para la evaluación de la imagen digital en cuanto a los objetos de test a la evaluación de nuevos parámetros indicadores de calidad de imagen, sobre todo los relacionados con el contraste de variaciones de grises y la resolución de detalle [1]. Esto permite implantar nuevas herramientas informáticas [2] adaptadas al control de calidad de los equipos dentales digitales, evaluando la cadena de obtención de la imagen desde la obtención, hasta el procesado y evaluación de la imagen radiográfica.

Los maniquíes radiográficos se fabrican de forma específica para cada tipo de equipo radiográfico. En particular, en este trabajo se presenta un maniquí de constancia válido para diferentes equipos radiográficos.

En este trabajo, mostraremos los pasos para la construcción del maniquí de constancia, describiendo cada uno de los elementos u objetos de test que lo forman. Además, describiremos un software desarrollado para el análisis automático de la imagen obtenida. Esta aplicación informática analiza la imagen del objeto de test descomponiendola en subimágenes y permitiendo una estimación de la calidad de la imagen de forma automatizada y más objetiva que si en el proceso interviene un observador humano.

2. Descripción del maniquí de constancia

El diseño del maniquí de constancia y uniformidad presentado se ha realizado teniendo en cuenta las recomendaciones de organismos nacionales (Protocolo de Control de Calidad en Radiodiagnóstico en el RD 1976/1999) y la norma internacional IEC-61223-2: "Evaluation and routine testing in medical imaging" [3,4]. De esta forma, el maniquí incluye objetos de test con diversas funciones específicas: objetos para determinar la resolución a bajo contraste (combinaciones contraste-detalle), objetos de alta resolución para determinar la resolución espacial, objetos de test para calibrar el rango dinámico del sistema, zona de homogeneidad y marcas geométricas para el alineado y posicionamiento del haz de radiación.

Para su fabricación se empleo una base de 320x320x12 mm de plexiglás en la que se incluyeron los diferentes objetos de test. En la Figura 1 se muestra un esquema del maniquí:

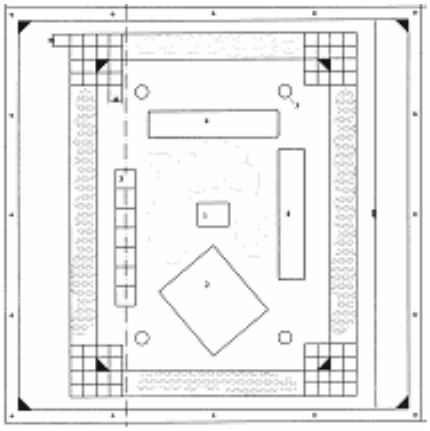


Figura 1: Esquema del maniquí de constancia

siendo los objetos de test incluidos en el maniquí:

- El objeto 1 está dedicado al análisis de la resolución de bajo contraste. Es un bloque de aluminio en el que se han realizado agujeros cilíndricos de distintas profundidades (relacionado con el contraste) y diámetros (relacionado con la resolución) para determinar distintas combinaciones de contraste-detalle. Las profundidades varían desde 0.14 mm hasta 1.28 mm simulando distintos contrastes de radiación según la atenuación exponencial de la radiación en función del coeficiente de atenuación lineal y el espesor del agujero y siendo lo suficientemente sensibles para evaluar la capacidad global del sistema de imagen. Los diámetros varían desde 0.3 mm hasta 1.6 mm.

- El objeto 2 está destinado al cálculo de la resolución espacial de alto contraste, con pares de líneas con una distribución que va desde 0.5 pl/mm hasta 10 pl/mm con una inclinación de 45º.

- El objeto 3 es una cuña de cobre con distintos escalones para la determinación del rango dinámico del sistema de imagen. Los escalones de la cuña tienes un grosor variable que va desde 0.3 mm hasta 2.3 mm

- El objeto 4 es para comprobar la homogeneidad tanto horizontal como vertical de los niveles de gris según el tipo de exposición.

- Las rejillas cuadradas en las 4 esquinas se utilizan para la correcta alineación del campo luminoso y de rayos X.

- El objeto 5 constituido por 4 agujeros simétricamente distribuidos se utiliza para determinar la ortogonalidad del haz.

Este tipo de maniquí de constancia y uniformidad cubre todo el rango de contraste y resolución para equipos radiográficos digitales [3].

3. Análisis de la imagen del maniquí

La evaluación del la imagen del maniquí tradicionalmente la realiza un técnico experto que la valora de acuerdo a un sistema de puntuación. Sin embargo, los equipos radiográficos de tecnología digital proporcionan la imagen en formato digital lo que hace sencillo aplicar herramientas de procesado de imágenes digitales para la evaluación de dicha imagen.

Junto con el desarrollo del maniquí se ha diseñado también una aplicación informática que valora dicha imagen de forma objetiva, es decir, sin depender de un observador humano que puede aumentar la subjetividad en la estimación de la calidad de la imagen obtenida por el equipo radiográfico.

El programa propuesto en este trabajo actúa de la siguiente forma: en primer lugar, busca las marcas geométricas en la imagen para determinar su posición y una vez hecho esto, aplica un algoritmo específico a cada zona de test. Estos algoritmos están basados en técnicas estándar de tratamiento de imagen, incluyendo entre otros: un filtrado previo para reducción de ruido en la imagen, segmentación de la imagen mediante umbralizado y aplicación de operadores morfológicos, reconocimiento de patrones, trasformada de Hough.

Esta aplicación se ha implementado con el paquete comercial MATLAB 7.0.

El proceso de análisis de la imagen del maniquí puede esquematizarse: se parte de una imagen adquirida por el sistema radiográfico (Figura 2),

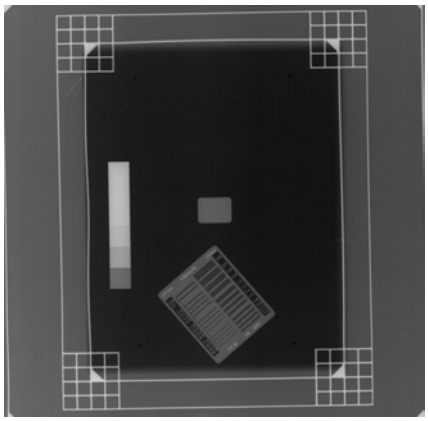


Figura 2: Imagen del maniquí adquirida por el equipo de imagen

a partir de las marcas geométricas, el programa sitúa cada uno de los objetos de test considerándolos como subimágenes sobre las que aplica un algoritmo específico:

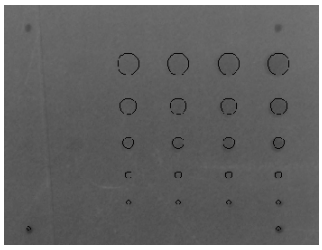


Figura 3: Zona de bajo contraste en la que se han identificado las combinaciones contraste-detalle.

Figura 4: Zona de resolución de alto contraste. El programa representa el perfil medio de esta zona y calcula el límite el pares de líneas por mm de la resolución espacial.

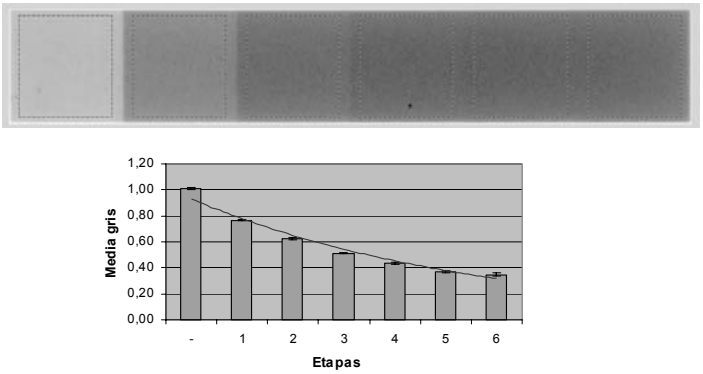


Figura 5: Cuña para el cálculo del rango dinámico del sistema: El programa calcula el nivel de gris medio de cada escalón.

4. Conclusiones:

Se han realizado varios ensayos de obtención de imágenes del maniquí en distintos aparatos de radiografía digital en distintas condiciones de funcionamiento del sistema de voltaje (kV), intensidad (mA). Los resultados muestran que dicho maniquí de constancia es apto para su uso con aparatos de radiografía digital ya que se muestra suficientemente sensible a las variaciones en las condiciones físicas de funcionamiento del equipo radiográfico. En los ensayos, además, se ha variado el tipo de equipo de imagen utilizando tanto un equipo de tecnología digital indirecta (placas de fósforo) y otro de radiografía digital directa (sistema RVG).

Por tanto, podemos concluir que el maniquí de constancia propuesto es suficientemente sensible para evaluar la calidad de la imagen obtenida en distintos equipos de tecnología digital y que el software desarrollado para el análisis automatizado de la imagen del maniquí se muestra muy eficiente en la caracterización de los objetos de test de la imagen y, en consecuencia, en la evaluación de la calidad de la imagen producida por el equipo radiográfico digital.

5. Referencias

[1] Thomas J.A. *Contrast-detail phantom scoring methodology,* Medical physics **32** (2005), 807-814

[2] Pascoal A., Lawinski C.P., Honey I., Blake P. *Evaluation of a software package for automated quality assessment of contrast detail images. Comparison with subjective visual assessment*, Phys. Med. Biol. **50** (2005), 5743-5757.

[3] International Electrotechnical Commission 61223-2-9 (1999). IEC 62220-1 (2003).

[4] Protocol for the QA of Computed Radiography Systems and Direct Digital Radiography Systems, KCARE (King´s Centre for the Assessment of Radiological Equipment), 2003.

Segmentación de lesiones hepáticas adquiridas por resonancia magnética

C. Platero Dueñas, V. Rodrigo Córdoba, J. Sanguino Botella, P. González Manchón, M. C. Tobar Puente, J. M. Poncela Pardo, G. Asensio Madrid

Grupo de Bioingeniería Aplicada, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, carlos.platero@upm.es

Resumen

La detección y caracterización de lesiones hepáticas resulta fundamental en la práctica clínica, desde las etapas de diagnosis hasta la evolución de la respuesta terapéutica. La resonancia magnética hepática es una práctica habitual en la localización y cuantificación de las lesiones. Se presenta la segmentación automática de lesiones hepáticas en imágenes potenciadas en T1. La segmentación propuesta se basa en un procesado de difusión anisotrópica 3D adaptativo y carente de parámetros de control. A la imagen realzada se le aplica una combinación de técnicas de detección de bordes 3D, análisis del histograma, postprocesado morfológico y evolución de un contorno activo 3D. Éste último fusiona información de apariencia y forma de la lesión.

1. Motivación

El descubrimiento de una lesión ocupante de espacio hepático es una situación clínica frecuente que hace necesario establecer su naturaleza. Para la óptima resolución de este problema diagnóstico se requiere un adecuado conocimiento de las variadas posibilidades etiológicas existentes. En la evaluación se incluyen dos aspectos esenciales que son la detección de la misma y su caracterización.

En la actualidad, las técnicas de imagen (ecográficas, radiológicas y de medicina nuclear) constituyen, en ocasiones apoyadas por los marcadores tumorales, el pilar fundamental del diagnóstico. Los avances en las últimas décadas en las técnicas de diagnóstico por imagen han supuesto un cambio espectacular en el estudio de la patología ocupacional hepática. En España, como suele ocurrir en el resto de Europa y Japón, la ecografía se considera el método de diagnóstico inicial, mientras la tomografía y la resonancia magnética se emplean como métodos de caracterización y evolución de las lesiones.

La MRI hepática es un novedoso método diagnóstico que ha experimentado importantes avances, permitiendo la obtención de imágenes de excelente calidad. Destacan la disminución del tiempo de adquisición de las imágenes, la aparición de nuevas secuencias que consiguen una muy alta resolución espacial y la llegada de nuevos contrastes más específicos para cada tipo de lesión [1].

En la actualidad, la MRI hepática es el procedimiento de diagnóstico para los tumores benignos (hemangioma e hiperplasia nodular focal). Por otro lado, en el carcinoma hepatocelular, la resonancia con gadolinio probablemente obtenga resultados superiores a los de CT, aunque existen limitaciones en la caracterización de las lesiones (especificidad 50%) y parece relativamente insensible para la detección de nódulos satélites (sensibilidad 50-70%). La resonancia con contraste específico para los distintos tejidos resulta de especial utilidad frente a CT en los pacientes con metástasis hepáticas de reducido tamaño y en el diagnóstico diferencial con hemangiomas [2].

2. Problemática

Los sistemas comerciales actuales ofrecen herramientas de apoyo al radiólogo para la segmentación manual de las lesiones. Normalmente se interacciona a través del ratón para seleccionar las áreas de interés y ajustar semi-automáticamente el contorno por cada rodaja. Sin embargo, el volumen de información manejado, el consumo de tiempo del especialista y la tarea repetitiva y poco gratificante de la intervención humana anima y justifica las técnicas automáticas de segmentación. Además se ha mostrado el sesgo existente entre la práctica clínica de medidas inferidas de las lesiones hepáticas mediante criterios unidimensionales o bidimensionales y el análisis de volumetría [3]. Los resultados de técnicas semiautomáticas, empleando *watershed* y contornos activos avalan la robustez y fiabilidad de estos métodos respecto a la segmentación manual ([4], [5]).

La alternativa, por tanto, es la asistencia de diagnosis médica mediante técnicas de Visión por Computador. Estas técnicas se han desarrollado extraordinariamente en mamografías, resonancia cerebral y tórax. Sin embargo, no ocurre lo mismo con las imágenes abdominales. Aunque existen múltiples trabajos desde la década de los 90, la variabilidad de tamaño y forma del hígado entre los pacientes y la proximidad con otros órganos de intensidad similar, hace especialmente difícil la segmentación automática del hígado y la detección de sus lesiones. En unidades Hounsfield, el sistema vascular hepático y los tumores son diferentes al tejido del hígado. Sin embargo, algunas lesiones son parecidas, en niveles de grises, a la vesícula biliar o al riñón y el sistema vascular hepático tiene la misma intensidad que los huesos. A ello hay que añadir la variabilidad en apariencia y forma del hígado afectado por las lesiones hepáticas. Por todo ello, la segmentación automática hepática se ha convertido en uno de los desafíos actuales, ya sea para el diagnóstico, la terapia o la planificación quirúrgica.

Esta ponencia se organiza exponiendo en el siguiente apartado los fundamentos de las técnicas de procesado

empleadas. En la sección cuarta se plantea la algoritmia de segmentación. Por último, los métodos numéricos utilizados y los experimentos realizados son presentados en la sección quinta.

3. Técnicas de procesado basado en una familia de difusión anisotrópica

Cada vez más se emplean las imágenes de MRI en lesiones hepáticas. Sin embargo, las imágenes de MRI presentan grandes dificultades de segmentación por umbral de intensidad, a consecuencia de la falta de homogeneidad del campo magnético. De hecho, dentro del propio órgano aparece una fuerte variación del nivel de gris debido a la variación de la irradiación.

Ibrahim et al [6] han modelado la señal MRI como la agregación de ruido multiplicativo y gaussiano. Para su filtrado, han presentado la aplicación combinada de un filtro de realzado local seguido de una mediana.

En esta ponencia proponemos la aplicación de una difusión anisotrópica 3D para el procesado de las imágenes abdominales de MRI.

3.1. Familia de difusión anisotrópica

La aplicación de un filtro de difusión no lineal sobre una imagen en niveles de grises $u_0 : \Omega \subset \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$, produce otra imagen procesada, $u(x,t)$,como solución del proceso de difusión con condiciones de contorno de Neumann e iniciales:

$$\begin{array}{lll} \partial_t u = div\left(g\left(|\nabla u|\right)\nabla u\right) & x \in \Omega & t > 0 \\ u(x,0) = u_0(x) & x \in \Omega & \text{c.i.} \\ \partial_x u = 0 & x \in \partial\Omega & \text{c.c.} \end{array} \quad (1)$$

donde $g\left(|\nabla u|\right)$ es la difusividad y al que se le ha aplicado una familia de difusividades uniparamétricas que carecen de parámetros de control [7]:

$$g\left(|\nabla u|\right) = \frac{1}{|\nabla u|^p} \quad p \in \mathbb{R}^+ \quad (2)$$

Para *p>1* se caracteriza por una combinación de difusión directa en la componente tangencial a la curva de nivel y difusión inversa en la dirección normal. Para *p=2*, el proceso de difusión se traduce en un realce de los bordes en una gran variedad de rangos de pendiente y en un suavizado de las zonas homogéneas.

3.2. Discretización del filtro

La función de difusividad uniparamétrica anterior, en el caso continuo, presenta un problema de no acotación de los coeficientes cuando el gradiente tiene a cero y además para valores de p>1 (el caso de una difusión inversa) el operador diferencial deja de ser uniformemente elíptico. Estas situaciones pueden ser soslayadas en el caso discreto, regularizando la función difusividad con una constante positiva que tienda a cero: ε [8]. La regularización limita la difusividad a $1/\varepsilon^p$. Teniendo en cuenta un esquema explícito para la discretización total del problema, se deduce a partir de [9] que si Δx es unitario, los incrementos de tiempo estarán limitados por ε y por *p*, de la forma $\Delta t \le \varepsilon^p / 2\,\mathrm{D}$ (siendo D la dimensión del espacio). Se observa que si $\varepsilon \to 0$, el escenario numérico tendrá un alto coste computacional, al necesitar muchas iteraciones para filtrar la señal. Por el contrario, si para disminuir el número de iteraciones se incrementase ε, el método numérico perdería consistencia. Estos inconvenientes pueden ser resueltos empleando un esquema de Euler semi-implícito que garantice la estabilidad para cualquier $\Delta t > 0$. Con este propósito, el esquema en 1D queda a partir de la ecuación (1) y (2) como:

$$\frac{u_i^{k+1} - u_i^k}{\Delta t} = g_{i+1/2}\left(u_i^k\right)\left(u_{i+1}^{k+1} - u_i^{k+1}\right) - g_{i-1/2}\left(u\right)\left(u_i^{k+1} - u_{i-1}^{k+1}\right)$$

$$g_{i+1/2}\left(u_i^k\right) = \frac{\Delta x^{p-2}}{\left(\left(u_{i+1}^k - u_i^k\right)^2 + \varepsilon^2\right)^{\frac{p}{2}}},\; g_{i-1/2}\left(u_i^k\right) = \frac{\Delta x^{p-2}}{\left(\left(u_i^k - u_{i-1}^k\right)^2 + \varepsilon^2\right)^{\frac{p}{2}}}$$

siendo u_i^k el valor de *u* en el píxel *i* en la iteración *k*. Para extenderlo al conjunto de la señal se reescribe haciendo uso de la notación matricial:

$$\left(I - \Delta t \cdot A\left(u^k\right)\right)u^{k+1} = u^k \quad (3)$$

donde *I* es una matriz diagonal unitaria *mxm*, siendo *m* el número de píxeles de la señal y $A(u^k)$ se define como una matriz de igual tamaño, cuyos coeficientes serán las difusividades entre dos píxeles:

$$a_{ij} = \begin{cases} g_{i\pm1/2} & j = i \pm 1 \\ -g_{i+1/2} - g_{i-1/2} & i = j \\ 0 & \text{En caso contrario} \end{cases} \quad (4)$$

La matriz $(I-\Delta tA)$ es definida positiva y tridiagonal. La inversión de esta matriz se calcula de forma eficiente mediante el algoritmo de Thomas [9]. La extensión a mayores dimensiones se consigue a través de la descomposición del proceso de difusión en sus componentes muestreales a través de AOS (*Additive Operator Splitting*) [9].

Aunque la estabilidad está garantizada para cualquier $\Delta t > 0$, no es así su consistencia al aplicar AOS en mayores dimensiones. El efecto producido es la perdida de invarianza a rotaciones del procesado. Para tiempos grandes se puede observar rayas artificiales en las direcciones axiales, debido al intercambio de energía parcial en las componentes de muestreo. Este efecto se agudiza en los bordes, como consecuencia de la aplicación de difusión inversa para el realce. Para evitar estos inconvenientes sólo habrá que tomar valores de Δt que mantenga la invarianza a rotaciones, de manera que a medida de que *p* aumente, el paso de tiempo deberá de disminuir, ya que el efecto de la difusión inversa se incrementa.

4. Algoritmia de segmentación 3D

La segmentación de las lesiones hepáticas se ha resuelto como una combinación de técnicas orientadas tanto a la

apariencia como a la forma. Éstas se localizan a partir de una solución inicial y con la evolución del contorno activo que fusiona los distintos canales de información.

El primer paso que se requiere es la definición del volumen de interés de forma asistida. Tras el procesado de difusión se calcula los bordes 3D. Está información se empleará tanto en la segmentación gruesa como en su refinamiento. Para el calculo de las derivadas suavizadas se ha empleado los filtros de Deriche [10]. La determinación de los píxeles de los bordes combina la detección del zero-crossing de la segunda derivada en la dirección del gradiente y un umbral débil del módulo del gradiente [11]. Los vóxeles detectados cómo bordes candidatos se clasifican en débiles o fuertes en función del módulo del gradiente. Posteriormente, los bordes quedarán definidos mediante algoritmos de seguimiento de los vóxeles seleccionados y el cierre de los mismos [12].

Una cierta uniformidad radiométrica en la lesión y la elección del volumen de interés alrededor de ésta ha permitido aplicar una umbralización basada en una función de densidad normal. Para el cálculo de la media y la varianza se ha muestreado el entorno de vecindad del centroide del volumen de interés.

A continuación, una etapa de post-procesado de morfología binaria se efectúa sobre la imagen umbralizada y la detección de los contornos, con el objetivo de obtener una solución inicial para la evolución del contorno activo.

4.1. Refinamiento de la segmentación

La partición provisional de la lesión hepática se caracteriza por estar definida por los contornos de la lesión y por el crecimiento de regiones alrededor del centroide del volumen de interés. Las limitaciones de ambas técnicas requieren de la fusión de la información de apariencia y forma dentro del marco de los contornos activos. En cuanto a la información radiométrica, la hipótesis de partida se fundamenta en el hecho de que el exterior de la lesión tiene un nivel de intensidad diferente a la lesión. Además, como consecuencia de la etapa de procesado, tanto el interior como el exterior de la lesión tienden a ser homogéneos en intensidad. Respecto a la forma, se impone que tienda a los bordes 3D detectados y que el volumen de la lesión sea mínimo.

Se propone aplicar un funcional de Mumford-Shah simplificado. El objetivo es la minimización de las varianzas interiores y exteriores de luminancia respecto a la partición del contorno, junto con la minimización del contorno y la mínima distancia a los bordes 3D detectados. Se define una superficie $C \subset \mathbb{R}^2$ que particione el dominio de la imagen, representando C la frontera del subconjunto abierto $\omega \subset \Omega$, el cual representará la segmentación de la lesión hepática. El nivel energético del contorno quedará definido como [13]:

$$E(c_{in}, c_{out}, C) = \lambda_{in} \int_{\omega} (u - c_{in})^2 \, dx + \lambda_{out} \int_{\Omega \setminus \bar{\omega}} (u - c_{out})^2 \, dx + \mu \int_{C} dx - \int_{C} \langle \nabla u \cdot \vec{n} \rangle \, dx + \int_{\omega} H_u \, |\nabla u| \, dx \quad (5)$$

siendo $\lambda_{in} > 0$, $\lambda_{out} > 0$ y $\mu > 0$ los parámetros de control, $\vec{n}$ es el vector unitario normal de la superficie de evolución y H_u es la curvatura media. Los valores c_{in} y c_{out} son los valores medios de intensidad dentro y fuera del contorno:

$$c_{in} = \frac{\int_{\bar{\omega}} u dx}{\int_{\bar{\omega}} dx} \quad c_{out} = \frac{\int_{\Omega \setminus \bar{\omega}} u dx}{\int_{\Omega \setminus \bar{\omega}} dx} \quad (6)$$

5. Aspectos numéricos y resultados

En el proceso de difusión, la ilimitada difusividad cuando el módulo del gradiente tiende a infinito se ha resuelto empleando una pequeña constante de regularización, ε. En los experimentos se ha empleado el valor de 10^{-3}. En cuanto a la resolución del esquema semi-implícito se ha utilizado el algoritmo AOS. Para calcular el tiempo de difusión en cada componente se ha extraído el histograma del valor absoluto de la derivada parcial en esa dirección. El tiempo seleccionado cumple con el realce de pendientes a partir de píxeles de borde débil. El número de iteraciones está relacionado con el especio de escalas y experimentalmente se ha empleado 10 iteraciones.

En la detección de los bordes se ha utilizado α, parámetro de Deriche, igual a 1 en las primeras derivadas y 0.7 para las segundas. Se ha observado que resulta más eficiente la implementación FIR que IIR, debido al uso de la IPPL y al carácter secuencial de los filtros recursivos de Deriche.

Se ha vuelto muy popular el uso de técnicas de *level set* para la implementación de los contornos activos, por su manejo de los puntos que presentan discontinuidades y su facilidad de cambio topológico. Sin embargo, los problemas de estabilidad numérica de la dinámica y su alto coste computacional se han presentado como una limitación importante en su puesta en práctica [14]. Recientemente, un nuevo método, encuadrado dentro de las técnicas *narrow band*, permite eliminar las etapas de reinicialización, reduce el ancho de la banda a un entorno de 3x3x3 y emplea un escenario simple de diferencias finitas [15]. Se fundamenta en añadir un término de preservación de la función distancia con signo en el *level set*. Además, la inicialización del contorno puede partir de una imagen binaria, permitiendo integrar las técnicas clásicas de procesado y segmentación como elemento de partida inicial. Los tiempos de computación se reducen hasta en tres niveles de magnitud.

La representación del contorno se hace de manera implícita, mediante una función de Lipschitz ϕ, tal que:

$$\begin{aligned} C &= \partial\omega = \{x \in \Omega \mid \phi(x) = 0\} \\ dentro(C) &= \omega = \{x \in \Omega \mid \phi(x) < 0\} \\ fuera(C) &= \Omega \setminus \bar{\omega} = \{x \in \Omega \mid \phi(x) > 0\} \end{aligned} \quad (7)$$

La evolución del contorno es calculada siguiendo el nivel cero o interfase del *level set*, $\phi(t,x)$. Se suele emplear la función Heaviside $H(\phi(t,x))$ para particionar la imagen y el pulso de Dirac $\delta(\phi(t,x))$ en la definición del contorno. La minimización del nivel energético utiliza la condición de Euler-Lagrange y el método numérico del descenso del gradiente. La dinámica queda definida como:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \delta(\phi)\Big[\lambda_{in}|u-c_{in}|^2 - \lambda_{out}|u-c_{out}|^2 + \mu \cdot div\left(\frac{\nabla\phi}{|\nabla\phi|}\right) - u_{\xi\xi}\Big] + \eta\left[\Delta\phi - div\left(\frac{\nabla\phi}{|\nabla\phi|}\right)\right] \quad (8)$$

donde $u_{\xi\xi}$ es la segunda derivada en la dirección del gradiente. El último término corresponde a la preservación de la función distancia dentro del *narrow-band*. En los experimentos se han sintonizado los parámetros de control a $\lambda_{in} = \lambda_{out} = 10, \mu = 1, \eta = 0.1$. La discretización temporal se ha realizado de forma explícita con un paso 5s.

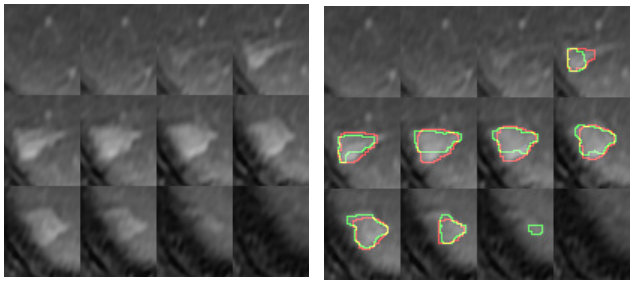


Figura 1. *Lesión hepática. A la izquierda volumen de interés, a la derecha resultados de la segmentación: en verde solución inicial y en rojo evolución final del contorno*

En la figura 1 se presenta, en el margen izquierdo, el volumen de interés seleccionado. A su derecha se ha pintado en verde la primera solución o inicio del contorno y en rojo se ha presentado la evolución final del contorno. En la figura 2 se muestra la reconstrucción 3D de la lesión hepática.

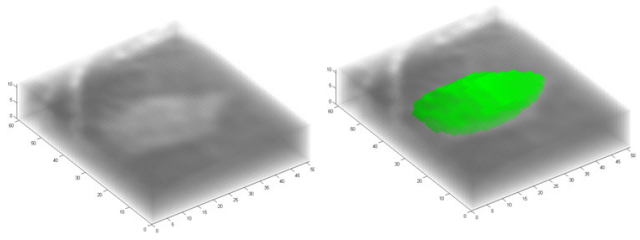


Figura 2. *Reconstrucción 3D de la lesión hepática*

Para la validación de los resultados de segmentación se ha empleado la distancia de Hausdorff entre la evolución final del contorno y la segmentación manual. Para un percentil del 95% es de 0.3 mm y para el 99% es 0.5 mm.

Referencias

[1] C. Bartolozzi, C. Della Pina, D. Cioni, L. Crocetti, E. Batini, R. Lencioni, "Magnetic Resonance: Focal Liver Lesions Detection, Characterization, Ablation", Medical Radiology, Springer, Berlin, 2005.

[2] R. Lencioni, D. Cioni, L. Crocetti L, "Review. Magnetic resonance imaging of liver tumors" *J Hepatol*, 40, pp 162-171, 2004.

[3] S.R. Prasad, K.S. Jhaveri, S. Saini, P.F. Hahn, E.F. Halpern, J.E. Sumner, "CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques initial observations", *Radiology*, 225(2), pp. 416-419, 2000.

[4] P. Yim, D. Foran, "Volumetry of Hepatic Metastases in Computed Tomography using the Watershed and Active Contour Algorithms", *Proceedings of the 16th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS'03)*, 2003.

[5] R. Lu, P. Marziliano, C.H. Thng, "Liver tumor volume estimation by semi-automatic segmentation method", *Proceedings of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, Shanghai, China, September 1-4, 2005.

[6] Ibrahim H, Petrou M, Wells K, Doran S, Olsen O, Preprocessing for use in Automatic Volumetric Liver Segmentation from NMR Data, *Nuclear Science Symposium Conference Record*, IEEE, 2004.

[7] Platero C, Sanguino J, González PM., Tobar MC, Asensio G, *Agrupación natural de los píxeles*, XXVI Jornadas de Automática, sep 5-7, Almería 2006.

[8] M. Breuß, A. Bürgel, T. Brox, T. Sonar and J. Weickert, "Numerical aspects of TV flow," *Numerical Algorithms,* vol. 41, pp. 79-101, 2006.

[9] Weickert B, Haar Romeny M, Viergever MA, Efficient and reliable schemes for nonlinear diffusion filtering. *IEEE Transactions on Image Processing*, 1998, vol. 7(3), pp. 398–410.

[10] R. Deriche and V. INRIA, "Fast algorithms for low-level vision", *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on,* vol. 12, pp. 78-87, 1990.

[11] R. Kimmel, A. Bruckstein, "Regularized Laplacian zero crossing as optimal edge integrators", International Journal Computer Vision, vol. 53, no. 3, pp 225-243, 2003.

[12] O. Monga, R. Deriche, G. Malandain and J. P. Cocquerez, "Recursive Filtering and Edge Closing: two primary tools for 3-D edge detection," *Proceedings of the First European Conference on Computer Vision,* pp. 56-65, 1990.

[13] M. Holtzman-Gazit, R. Kimmel, N. Peled and D. Goldsher, "Segmentation of thin structures in volumetric medical images," *Image Processing, IEEE Transactions on,* vol. 15, pp. 354-363, 2006.

[14] Osher S, Fedkiw R, Level Set Methods and Dynamic Implicit Surfaces, Applied Mathematical Sciences, Vol. 153, Springer (2003).

[15] Li C, Xu C, Gui C, Fox MD, Level Set Evolution without Re-Initialization: A New Variational Formulation, *CVPR* vol. 1, 2005,pp. 430-436.

Simulación computacional de la evolución del callo en la regeneración ósea: influencia de la remodelación ósea externa

L.A. González-Torres[1], M. J. Gómez-Benito[2], J. M. García-Aznar[3]

Departamento de Ingeniería Mecánica, Grupo de Mecánica Estructural y modelado de materiales (GEMM),
Universidad de Zaragoza, España

[1] landresg@unizar.es, [2] gomezmj@unizar.es, [3] jmgaraz@unizar.es

Resumen

Las fracturas óseas son muy frecuentes y suponen un coste importante para el sistema sanitario. Por ello es necesario entender el proceso de regeneración ósea y los mecanismos mediante los cuales se produce. Los modelos computacionales actualmente planteados como una herramienta para la comprensión del proceso, contienen simplificaciones que no permiten una representación cercana al proceso real en todos los casos. Es necesario, por tanto, mejorar cada vez más estos modelos incluyendo aspectos biológicos no contemplados, pero que pueden tener gran importancia en el proceso. En el presente artículo se revisa el efecto de la inclusión de la remodelación ósea externa en un modelo de regeneración planteado anteriormente. Los resultados obtenidos permiten concluir que la remodelación ósea es un factor que no afecta considerablemente la forma del callo ni los patrones celulares o tisulares en la zona de fractura.

1. Introducción

La regeneración ósea es un proceso complejo que involucra la migración, diferenciación y proliferación de diferentes tipos de células, la síntesis de tejidos y el crecimiento del callo de fractura. El proceso ocurre gracias a la interacción de factores mecánicos, biológicos, genéticos y químicos, que bajo unas condiciones adecuadas, llevan a la restitución de la forma original del hueso [1].

En los últimos años se han desarrollado diversos trabajos con el objetivo de aclarar los mecanismos que regulan la regeneración ósea, para optimizar los tratamientos y disminuir el tiempo requerido para la recuperación de una fractura ósea. Pues este tipo de fracturas son lesiones muy comunes y los costos que genera su tratamiento a nivel mundial son elevados [2].

Uno de los medios usados para el estudio de procesos biológicos es la simulación computacional. Diversos modelos computacionales de regeneración ósea que simulan la evolución de las células y tejidos dentro del callo de fractura, han sido propuestos en las dos últimas décadas: Claes et al. [3] realizaron la simulación del proceso, planteando la hipótesis de que la diferenciación de tejidos depende de la magnitud de la presión hidrostática y de la deformación de los tejidos. Prendergast y sus colaboradores [4] desarrollaron otro modelo para estudiar la diferenciación tisular, basándose en la hipótesis de diferenciación postulado en [5], en la que propone una dependencia con el nivel de deformaciones desviadoras de la matriz y la velocidad relativa del fluido que circula por su interior. Logvenkov [6] planteó un modelo matemático de callo que considera células osteogénicas, cartilaginosas y osteoblastos, matriz extracelular y vasos sanguíneos. En la formulación del modelo plantea una serie de ecuaciones diferenciales que simulan la cinética celular incluyendo el flujo de aparición y destrucción de células, la producción de matriz, la diferenciación de unas células en otras y la síntesis de calcio. Ament y Hofer [7] desarrollaron un modelo de reparación y diferenciación tisular del callo de fractura, considerando como estímulo mecánico la energía de deformación y el efecto de la vascularización. Bailón Plaza y Van der Meulen plantean un modelo de diferenciación tisular basado en los factores de crecimiento, al que posteriormente incorporan factores mecánicos [8]. Simon et al. [9] proponen un nuevo modelo de simulación del callo de fractura mediante la lógica difusa, incorporando la influencia del riego sanguíneo y el estímulo mecánico. Por su parte, Gómez-Benito et al. [10] han desarrollado un modelo de diferenciación tisular, que considera el crecimiento del callo, dicho modelo será descrito en mayor detalle en el siguiente apartado.

Como es natural, debido a las necesarias simplificaciones e hipótesis, los anteriores modelos no son capaces de reproducir completamente el proceso de regeneración ósea en todos sus aspectos, ni bajo las diferentes condiciones en que se puede presentar. Haciéndose necesario realizar ajustes para obtener modelos más robustos. El objetivo del presente trabajo es el de revisar el modelo planteado en [10,11], y evaluar si la remodelación ósea externa tiene o no un efecto considerable en la evolución del callo de fractura. En la primera parte se realiza una descripción de tal modelo y de algunos resultados conseguidos en trabajos previos, posteriormente se listan algunos aspectos que no han sido considerados en el modelo y que son importantes en la regeneración ósea, y al final se discuten los resultados obtenidos al incluir la remodelación ósea externa.

2. Modelo de regeneración ósea

2.1. Descripción general

En [11] ha sido propuesto un modelo computacional para la regeneración ósea de un hueso largo, que plantea

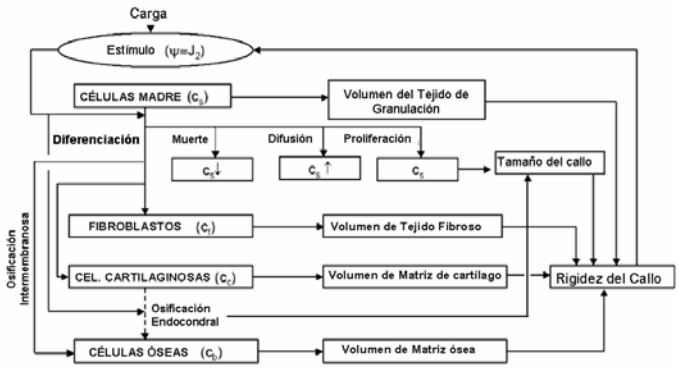


Figura 1. *Esquema del modelo de regeneración ósea usado [10].*

un algoritmo de mecano-transducción regulado por la deformación desviadora y donde los tejidos dentro del callo se consideran como materiales poroelásticos. A continuación se hace una descripción general del modelo y de su técnica de solución [10, 11].

El modelo considera cuatro grupos celulares: células madre mesenquimales, células cartilaginosas, células óseas y fibroblastos, junto con las matrices extracelulares con las que se asocian, respectivamente: tejido de granulación, hueso, cartílago y tejido fibroso. Dentro de la región de fractura, el porcentaje de volumen ocupado por cada tejido en cierta zona, determina las propiedades mecánicas locales.

En el modelo se supone que el callo de fractura es invadido en la primera fase del proceso por células madre mesenquimales que migran y proliferan. Estas células tienen la posibilidad de diferenciarse posteriormente en células de los otros tres grupos dependiendo del valor del estímulo mecánico (deformación desviadora) y del tiempo de maduración de cada tipo celular. Igualmente, se supone que elevados valores del estímulo mecánico producen la muerte de las células madre y que la concentración de estas células puede crecer hasta cierto nivel de saturación.

Las células óseas, pueden aparecer por dos procesos: osificación intramembranosa o endocondral. En el primero las células madre se diferencian directamente en células óseas, y en el segundo se diferencian en células cartilaginosas, que producen cartílago, que posteriormente es reemplazado por hueso (osificación endocondral). Ambos procesos se consideran regulados por el estímulo mecánico.

Este modelo incluye el crecimiento del callo de fractura mediante dos mecanismos: la proliferación de células madre y la hipertrofia de los condrocitos. El primer mecanismo considera que ocurre crecimiento cuando la concentración de células madre supera cierto límite, el segundo considera el crecimiento del callo debido al aumento de tamaño de las células cartilaginosas cuando hipertrofian, las cuales pueden alcanzar hasta 10 veces su tamaño original [12].

El modelo también considera el daño inicial en el tejido de la zona de fractura y la evolución de la matriz extracelular. La figura 1 muestra el esquema general del modelo.

El método de los elementos finitos fue usado para resolver numéricamente las ecuaciones del modelo. Lo cual se lleva a cabo a través de tres tipos de análisis realizados para cada paso de tiempo: un análisis poroelástico para el cálculo del estímulo mecánico en cada punto de la zona de fractura; una análisis de difusión para simular la migración de células madre mesenquimales y el avance del frente de osificación; y finalmente un análisis termoelástico para determinar la nueva geometría del callo (fue usado por la analogía con la ecuación de crecimiento y las de termoelasticidad). La figura 2 presenta gráficamente el algoritmo usado en la solución del modelo.

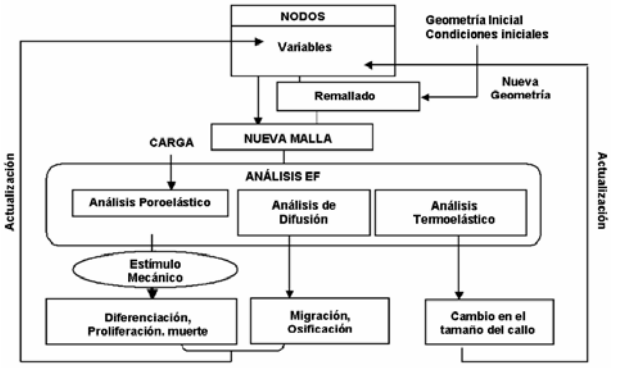


Figura 2. *Método de solución numérica [11].*

El modelo descrito ha sido usado para evaluar la influencia de distintos factores en el proceso de regeneración, se ha estudiado, por ejemplo, el efecto de la distancia interfragmentaria [10] y de la rigidez del sistema de fijación externa usado [13].

Sin embargo, el modelo presenta algún problema, pues no es capaz de reproducir la forma del callo de fractura en la dirección longitudinal del hueso, los callos simulados presentan una forma abombada. Esto muestra la necesidad de ajustar las hipótesis realizadas, teniendo en cuenta la biología del proceso, para obtener un modelo que represente mejor la regeneración ósea.

Algunos aspectos biológicos importantes no considerados, o contemplados parcialmente en el modelo presentado se mencionan en la literatura. Se ha observado,

por ejemplo, la importancia del hematoma en la evolución del callo de fractura, sobre todo en las fases iniciales. El hematoma ha mostrado el gran potencial de diferenciación de las células progenitoras dentro de él [14] y el efecto de su supresión durante los primeros días en fracturas óseas en ratas [15], sin embargo, la presencia del hematoma no ha sido tenida en cuenta en el modelo. En cuanto a los factores de crecimiento y las citokinas, es indiscutible la enorme importancia que tienen en la regulación de la regeneración ósea [8,16], el efecto de tales sustancias tampoco ha sido incluido directamente en el modelo, que considera el fenómeno regulado por variables mecánicas. Otro aspecto muy referido en la literatura es el efecto de la generación de vasos sanguíneos (angiogénesis) en la zona de fractura [17,18], en el modelo la angiogénesis se incluye mediante la introducción de la difusión de células óseas, algo que puede no representar adecuadamente este aspecto. En el caso de la mecano-regulación del proceso, existen trabajos recientes [19,20] en los que se presenta la velocidad del fluido como un estímulo mecánico regulador de la regeneración ósea, en el modelo actual se considera como único estímulo mecánico la deformación desviadora. Finalmente, la remodelación ósea, se presenta como un mecanismo que puede afectar directamente la forma del callo.

2.2. Crecimiento del Callo

En este trabajo se estudia el efecto de la inclusión de la remodelación ósea externa, en el modelo de regeneración propuesto. Incluyendo un elemento adicional para describir el crecimiento del callo por remodelación ósea externa, que se supone dependiente del estímulo mecánico y de la concentración de células óseas. La ecuación de crecimiento del callo con el nuevo término adoptaría la siguiente forma:

$$div(v) = F_{proliferación}(\psi, c_s) + G_{endocondral}(\psi, c_c, t) + H_{remodelación}(\psi, c_h) \quad (1)$$

Donde v representa la tasa de crecimiento (en mm/día), ψ el valor del estímulo mecánico, t el tiempo transcurrido desde la factura, c_s, c_c y c_h las concentraciones de células madre, cartilaginosas y óseas, respectivamente. El término $F_{proliferación}$ representa el crecimiento debido a la proliferación de células madre, $G_{endocondral}$ el crecimiento por hipertrofia de los condrocitos y el término nuevo, $H_{remodelación}$, el crecimiento por remodelación que se define como:

$$H_{remodelación} = \begin{cases} 0 & si \quad c_h < c_h^{\min} \quad ó \quad \psi < \psi_{remodelacion}^{\min} \\ k & si \quad c_h > c_h^{\min} \quad y \quad \psi > \psi_{remodelacion}^{\min} \end{cases}$$

Con $c_h^{\min}$ y $\psi_{remodelacion}^{\min}$ siendo los límites para que ocurra la remodelación ósea externa y k un valor constante que representa la cantidad de hueso generada por remodelación tomada como 5 μm/día [21].

3. Resultados

El modelo matemático de la evolución del callo de fractura fue implementado en un software de elementos finitos [22]. Se simuló la zona central de la diáfisi de una tibia de oveja con una osteotomía de 2 mm y un sistema de fijación externa de rigidez de 250 N/mm (figura 3), en un modelo axisimétrico, donde los tejidos son considerados con propiedades poroelásticas.

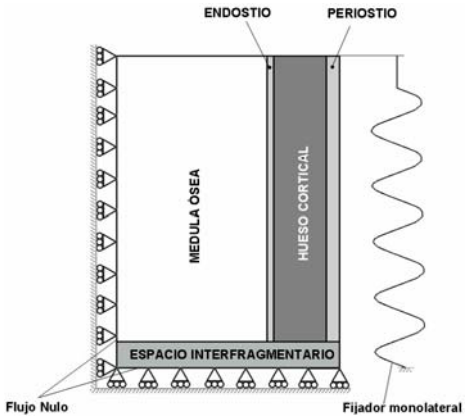


Figura 3. *Modelo de tibia de oveja usado.*

En las simulaciones realizadas la forma del callo predicha 8 semanas después de la fractura, fue ligeramente menos abombada que en simulaciones que no consideraban la remodelación ósea externa (figura 4), sin embargo no se presentaron diferencias considerables en los patrones celulares (figura 5) o tisulares dentro del callo de fractura.

4. Discusión

En este artículo se ha presentado un modelo computacional de regeneración ósea, que considera el proceso regulado por la deformación desviadora que experimentan los tejidos dentro de la zona de fractura. El modelo ha sido modificado para evaluar el efecto de la remodelación ósea externa sobre la evolución del callo de fractura.

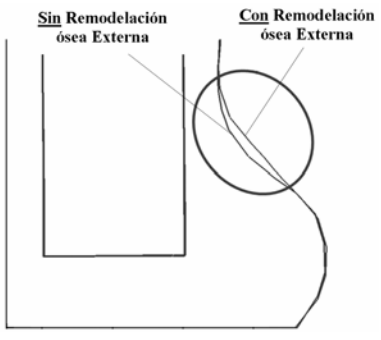


Figura 4. *Forma del callo predicha por el modelo 8 semanas después de la fractura.*

Los resultados muestran que la remodelación ósea externa no afecta significativamente la forma del callo de fractura, ni los patrones de concentraciones celulares dentro del mismo. Sin embargo, por las simplificaciones realizadas al suponer una tasa de crecimiento constante, y la

deformación desviadora como el estímulo regulador de la remodelación ósea, se hace necesario realizar otras simulaciones que confirmen esta observación.

a. **b.**

Figura 5.*Distribución de las células óseas dentro del callo de fractura ocho semanas pos-fractura con (a) o sin remodelación ósea externa (b).*

En conclusión, es necesario revisar el efecto que tienen otros factores biológicos, para conseguir un modelo de regeneración ósea externa que represente mejor tanto el crecimiento del callo como la evolución del proceso de regeneración ósea. De acuerdo a la revisión realizada los factores biológicos más importantes no considerados hasta el momento en el modelo son: la presencia de factores de crecimiento en el callo de factores de crecimiento y citokinas, la angiogénesis y el papel de otras variables mecánicas sobre el proceso. Estos aspectos tendrán que ser revisados en trabajos posteriores.

5. Referencias

1. Wraighte, P. J. y Scammell, B. E., 2007, "Principles of fracture healing" The foundation Years, 3, pp. 243-251.

2. Huang, C. P., Chen, X. M. y Chen, Z. Q. 2008, "Ostecyte: The impresario in the electrical stimulation for bone fracture healing", Medical Hypotheses, 70, pp. 287-290.

3. Claes, L. E. y heigele, C. A., 1999, "Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing". J. Biomech., 32, pp. 255-266.

4. Lacroix, D. y Prendergast, P. J., 2002, "A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing: analysis of gap and loading", J. Biomech., 35, pp. 1163-1171.

5. Prenderagst, P. J., Huiskes, R., y Soballe, K., 1997, "Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces", J. Biomech., 6, pp. 539-548.

6. Longvenkov, S. A., 1996. The modelling of bone callus growth obtained in the extrernal fixation aparatus. 10th conference ESB, Leuven, 153.

7. Ament, C., Hofer, E., 2000. A fuzzy logic model of fracture healing. J. Biomech. 33, 961-968.

8. Bailón-Plaza, A. y Van der Meulen, M., 2003, "Beneficial effects of moderate, early loading and adverse effects of delayed or excessive loading on bone healing". J. Biomech., 36(8), pp. 1069-1077.

9. Simon, U., Augat, P., Forster, E., Breuer, H. & Claes, L., 2004. Fracture healing under non-axisymmetrical loading conditions. In Sixth International Symposium on Computer Methods in Biomechanics & Biomedical Engineering.

10. Gómez-Benito, M.J., García Aznar, J.M., Kuiper, J.H., Doblaré, M. 2005. Influence of fracture gap size on the pattern of long bone healing: a computational study. 235, pp 105-119.

11. Garcia-Aznar, J.M., Kuiper, J.H., Doblaré, M., Richarson, J.B., 2002. Computational simulation of fracture healing. In: Proceedings of the 13th Conference of the European Society of Biomechanics, Worclaw, Poland, pp. 394–395.

12. Breur, G.J., VanEnkevort, Farnum, C.E., Wilsman, N.J., 1991. Linear relationship between the volume of hypertrophic chondrocytes and the rate of longitudinal bone growth in growth plates. J. Orthop. Res. 9, 348–359.

13. Gómez-Benito, M.J., García Aznar, J.M., Kuiper, J.H., Doblaré, M. 2006. A 3d computational simulation of fracture callus formation: influence of the stiffness of the external fixator. 128(3), pp 290-299.

14. Oe, K., Miwa, M., Sakai, Y., Lee, S.Y., Kuroda, R. and Kurosaka, M. 2007. An in vitro study demonstrating that haematomas found at the site of human fractures contain progenitor cells with multilineage capacity, J Bone Jt Surg .89 , pp. 133–138.

15. Mizuno K, Mineo K, Tachibana T, et al. The osteogenetic potential of fracture haematoma. Subperiosteal and intra-muscular transplantation of the haematoma. J Bone Joint Surg.72, pp. 822–9.

16. Tsiridis, E., Upadhyay, N., Giannoudis, P. 2007. Molecular aspects of fracture healing: which are the important molecules?, Injury **38** (1), pp. S11–S25.

17. Giordano, F.J., Johnson, R.S., 2001. Angiogenesis: the role of themicroenvironment in flipping the switch. Curr. Opin. Genet. Dev.11, 35–40.

18. Glowacki, J., 1998. Angiogenesis in fracture repair. Clin. Orthop. Related Res. 355, S82–S89.

19. Isaksson, H., Wilson, W., van Donkelaar, C. C., Huiskes, R., and Ito, K., "Comparison of Biophysical Stimuli for Mechano-Regulation of Tissue Differentiation During Fracture Healing," J. Biomech., DOI 10.1016/j.jbiomech.2005.01.037.

20. Epari et al., 2006 D.R. Epari, W.R. Taylor, M.O. Heller and G.N. Duda, Mechanical conditions in the initial phase of bone healing, Clin. Biomech. 21 (2006), pp. 646–655.

21. Vedi et al., S. Vedi, S.L. Elkin and J.E. Compston, 2005. A histomorphometric study of cortical bone of the iliac crest in patients treated with glucocorticoids, Calcif. Tissue Int. 77, pp. 79–83.

22. Hibbit, Karlsson and Sorensen, Inc., 2006, Theory Manual, v. 6.6. HKS inc. Pawtucket, RI, USA.

Efecto de la temperatura en la rotura por despegue de una placa de ateroma

F.J. Rojo Pérez[1], J.M. Atienza Riera[1], G.V. Guinea Tortuero[1], M. Elices Calafat[1], P. Fantidis[2]

[1]Centro de Tecnología Biomédica, Depto de Ciencia de Materiales, Universidad Politécnica de Madrid, España., fjrojo@mater.upm.es

[2]Laboratorio de Investigación Cardiovascular, Depto de Medicina y Cirugía Experimentales, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Resumen

Las placas de ateroma de las paredes arteriales son acumulaciones de lípidos y otras sustancias que modifican las propiedades de la pared vascular. El principal problema que presentan estas placas es su rotura y despegue de la pared, con la posibilidad de obstruir la circulación de la sangre. En este trabajo se analiza, mediante un modelo animal en conejos, el efecto que una variación de temperatura (por ejemplo en un proceso febril) puede tener en la aparición de tensiones tangenciales entre la placa y la pared. Para ello se han obtenido las propiedades termomecánicas de la pared arterial y de la placa de ateroma. Asimismo, se ha elaborado un modelo para estimar las tensiones generadas por un incremento de temperatura. Se muestra que un aumento de la temperatura de 4ºC puede generar elevadas tensiones capaces de provocar el despegue de la placa.

1. Introducción

Las placas de ateroma son acumulaciones de lípidos y otras sustancias en la cara interior de la pared de las arterias. Además de modificar las propiedades de la pared vascular, las placas se pueden romper y despegar de la pared. El síndrome coronario agudo, que incluye la angina inestable y el infarto de miocardio, es el resultado de la obstrucción de las arterias coronarias producida por la rotura de una placa de ateroma [1, 2].

Los factores que dan lugar a la rotura de la placa de ateroma no son bien conocidos, aunque se acepta, por ejemplo, que una alta presión sanguínea o la vasoconstricción favorecen su rotura. En los últimos años, varios estudios sugieren que infecciones tanto de carácter vírico como bacteriano (infecciones respiratorias, gripe) se pueden relacionar con episodios de síndromes coronarios [3, 4]. Los motivos por los que las bacterias y los virus pueden favorecer la rotura de las placas de ateroma son desconocidos hasta el momento. La fiebre es el síntoma común en la mayoría de estas infecciones y, de forma estadísticamente significativa, pacientes con infarto agudo de miocardio han padecido episodios febriles previos al infarto [3].

Los autores han demostrado en trabajos anteriores [5] la íntima relación entre las propiedades mecánicas de la pared arterial y su temperatura. La presencia de una placa, cuyas propiedades termomecánicas son diferentes a las de la pared, puede dar lugar a altas tensiones en las zonas de contacto entre ambos materiales cuando se produce un aumento de la temperatura debido a las diferencias en su coeficiente de dilatación.

El trabajo presentado en este artículo ha consistido en la medida de los coeficientes de dilatación de la pared arterial y de las placas de ateroma en función de los niveles de solicitación, y en la elaboración de un modelo que permite estimar las tensiones de interfase producidas por un incremento de la temperatura corporal.

2. Trabajo experimental

2.1. Material

Para estudiar el comportamiento de la pared arterial y de la placa de ateroma en función del grado de aterosclerosis desarrollado se ha empleado un modelo animal. La selección y cuidado de los animales, así como la extracción de su arteria aorta torácica fue realizada en el Laboratorio de Investigación Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, en conformidad con la Directiva Europea 86/609/EEC para la Protección de Animales utilizados en experimentos y otros procedimientos científicos. Se han empleado 19 conejos que fueron divididos en tres grupos:

• Grupo A: seis conejos recibieron alimentación estándar, baja en colesterol, durante 90 días.

• Grupo B: ocho conejos fueron alimentados con pienso enriquecido con un 2% de colesterol, 100g/animal/día, durante un periodo medio de 50 días.

• Grupo C: Cinco conejos recibieron la misma dieta rica en colesterol durante 90 días.

2.2. Ensayos de presurización

Se han realizado ensayos de presurización de segmentos arteriales de los grupos A y B. Estos ensayos, ya explicados con detalle en anteriores trabajos [5, 6], miden la variación del diámetro de los vasos al aumentar la presión interior. Los vasos extraídos de los individuos del grupo C se encontraban muy deteriorados, motivo por el cual no se pudo realizar estos ensayos sobre ellos y se utilizaron para obtener muestras de las placas de ateroma para los ensayos de tracción.

Para estudiar el efecto de la temperatura en el comportamiento de las arterias, con cada probeta se realizaron ensayos a cuatro temperaturas diferentes: 17,

27, 37 y 42ºC, que engloban todas las posibles situaciones de interés: desde intervenciones en hipotermia hasta procesos febriles [7, 8]. Todos los ensayos se realizaron con el segmento arterial estirado longitudinalmente hasta un alargamiento coincidente con el fisiológico, medido antes de la escisión del vaso.

2.3. Ensayos de tracción simple sobre placa de ateroma

Para realizar la caracterización termomecánica de la placa de ateroma se han realizado ensayos de tracción simple en probetas rectangulares de 2mm de ancho y 10mm de longitud. Las placas se separaron de la pared arterial mediante escalpelo sin filo y cortadas posteriormente a su forma rectangular. La fijación de las probetas a las mordazas metálicas de la máquina se realiza mediante la combinación de métodos químicos (cianoacrilato) y mecánicos (tornillos).

Para estudiar la influencia de la temperatura en las propiedades de la placa, cada una de las probetas ensayadas se sometió a ciclos de carga-descarga sumergida en suero fisiológico a 17, 27 37 y 42ºC. Los ciclos se realizaron entre 0 y 0.1N hasta obtener una respuesta repetitiva (entre 3 y 5 ciclos). La curva correspondiente al último ciclo de cada temperatura se empleó para los cálculos.

2.4. Obtención del coeficiente de dilatación

A partir de las curvas de presión-diámetro y de los ensayos de tracción simple para cada probeta a las cuatro temperaturas de ensayo, se puede obtener el coeficiente de dilatación térmica (α) que relaciona la variación dimensional con la variación de temperatura:

$$dH/H = \alpha\, dT \quad (1)$$

donde H es la dimensión medida y T la temperatura. integrando esta expresión se obtiene:

$$H = H^* e^{\alpha T} \quad (2)$$

donde H* es una constante de integración. Ajustando esta expresión mediante el método de mínimos cuadrados a los pares de puntos (T,H) para cada valor de la solicitación impuesta (presión interior en los ensayos de presurización y tensión en los ensayos de tracción) obtenemos el valor del coeficiente de dilatación en función de la solicitación.

3. Resultados

3.1. Ensayos de presurización

Las curvas obtenidas en los ensayos de presurización para cada una de las temperaturas ensayadas y en función del grado de desarrollo de la aterosclerosis pueden ser consultadas en una publicación reciente de los autores [9].

El valor medio y error estándar del coeficiente de dilatación de las arterias de los grupos A y B, obtenidas mediante la ecuación (2), se muestran en la figura 1. Se observa una fuerte dependencia del coeficiente de dilatación con la presión aplicada, especialmente para presiones bajas.

También se puede destacar la gran dependencia del coeficiente de dilatación con el grado de aterosclerosis del vaso. Los vasos sanos muestran un comportamiento común en este tipo de materiales, ya observado por los autores en ensayos realizados sobre arterias carótidas humanas [5]. Inicialmente, cuando la presión interior es baja el coeficiente de dilatación es negativo, creciendo monótonamente y siendo nulo para una presión de 20mmHg. A partir de 100mmHg presenta una meseta de valor α=0.001ºC^{-1}.

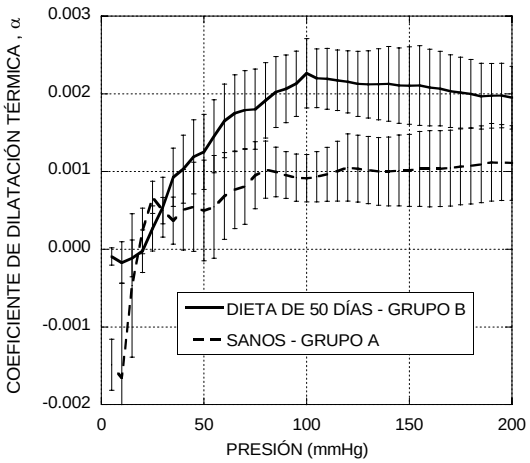


Figura 1. *Media y error estándar del coeficiente de dilatación en función de la presión, obtenido de ensayos de presurización. Grupo A: Sanos. Grupo B: 50 días de dieta rica en colesterol.*

Los vasos del grupo B (grado medio de aterosclerosis) presentan valores mayores de α en todo el rango de presiones estudiado, alcanzando la meseta también con una presión de 100mmHg con un valor de α =0.002ºC^{-1}.

3.2. Ensayos de tracción simple sobre placa de ateroma

Se calculó el coeficiente de dilatación de las placas de ateroma en función de la tensión aplicada midiendo la variación de la longitud de la probeta con la temperatura. Para ello se ajustó la ecuación (2) por mínimos cuadrados, siendo H la longitud medida.

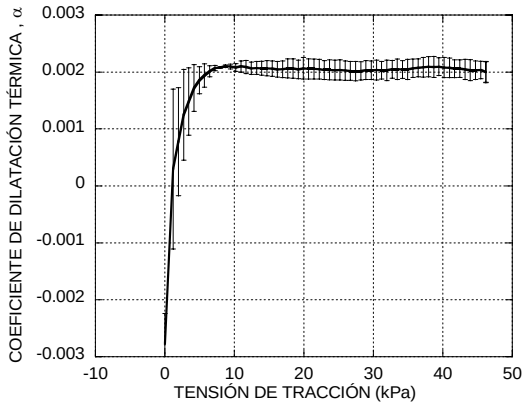


Figura 2. *Valor medio y error estándar del coeficiente de dilatación de las placas de ateroma en función de la tensión a la que están sometidas.*

Los valores medios del coeficiente de dilatación de la placa de ateroma se muestran en la figura 2. Cuando el material está descargado el coeficiente de dilatación es negativo. Con tensiones muy pequeñas presenta valores positivos crecientes hasta alcanzar un valor constante de 0.002 $ºC^{-1}$.

4. Modelo matemático

Los resultados experimentales han mostrado diferencias importantes en el coeficiente de dilatación entre la placa de ateroma y la pared arterial. Grandes diferencias en el coeficiente de dilatación de dos materiales en contacto pueden dar lugar a elevadas tensiones en la interfase al producirse una variación en la temperatura del conjunto. Para obtener una estimación del valor de estas tensiones se ha elaborado el modelo matemático que expone en este apartado.

Cuando dos capas de materiales con diferentes coeficientes de dilatación térmica se encuentran unidas, una variación de la temperatura genera tensiones tangenciales en la intercara que son más importantes cerca de los bordes, típicamente a una distancia del mismo orden que el espesor de las capas [10]. Para determinar la distribución de esas tensiones se necesitan hipótesis simplificadoras.

Basándonos en el trabajo de Kelly y Tyson [11] sobre materiales reforzados con fibras, supondremos en primera aproximación que las tensiones tangenciales son constantes. La figura 3 muestra la geometría del modelo: el ateroma viene representado por una placa rectangular de longitud L y espesor B, unida a un sustrato que se supone infinitamente grande (pared arterial).

Llamando α_P y α_S a los coeficientes de dilatación de placa y sustrato respectivamente, las deformaciones térmicas como consecuencia de un incremento de temperatura ΔT del conjunto serán $(\alpha_P \cdot \Delta T)$ para la placa y $(\alpha_S \cdot \Delta T)$ para el sustrato. Como hemos visto en los ensayos realizados el coeficiente de dilatación de la placa es mayor que para la pared arterial y por lo tanto de aquí en adelante se supondrá $\alpha_P > \alpha_S$.

Debido a que hemos supuesto que las tensiones tangenciales de intercara son constantes y se desarrollan desde los extremos hasta una longitud L* (ver figura 3), las tensiones normales en la placa a que dan lugar esas tensiones tangenciales serán:

$$\sigma_m = \frac{1}{B}\int_0^{L/2} \tau \cdot dx = \frac{\tau_0 L^*}{B} \tag{3}$$

La deformación total en el centro de la placa de ateroma será la suma de la dilatación térmica $(\alpha_P \cdot \Delta T)$ más el acortamiento debido a las tensiones de compresión calculadas en (3):

$$\alpha_P \cdot \Delta T - \frac{\sigma_m}{E_P} \tag{4}$$

donde E_P es el módulo de elasticidad de la placa.

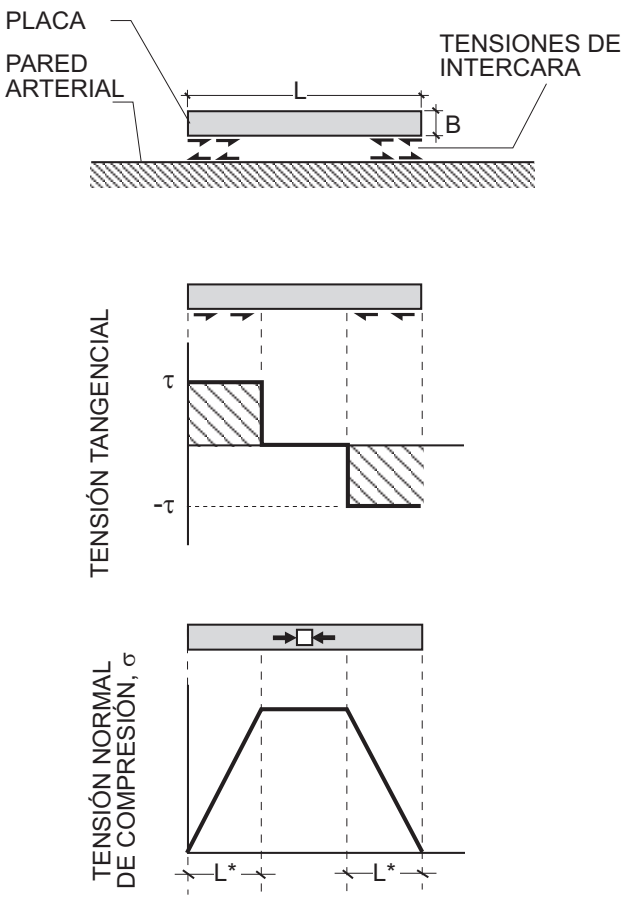


Figura 3. *Modelo empleado para la estimación de las tensiones de intercara entre placa de ateroma y pared arterial.*

Suponiendo que la unión pared-sustrato es perfecta y que la rigidez de la placa $(B \cdot E_P)$ es al menos un orden de magnitud inferior a la del sustrato, como sugieren Hayashi y colaboradores [12], asumiremos que la deformación de la placa es, en primer orden de aproximación, igual a la deformación térmica de la pared arterial $(\alpha_S \cdot \Delta T)$. Empleando (3) llegamos a:

$$\alpha_S \cdot \Delta T = \alpha_P \cdot \Delta T - \frac{\sigma_m}{E_P} = \alpha_P \cdot \Delta T - \frac{\tau_0 L^*}{B E_P} \tag{5}$$

De donde podemos obtener las tensiones tangenciales como:

$$\tau_0 = \frac{B}{L^*}(\alpha_P - \alpha_S) \cdot \Delta T \cdot E_P \tag{6}$$

Por razones geométricas la longitud en la que se desarrollan las tensiones de intercara L* no puede ser mayor que la mitad de la placa: $L^* \leq L/2$. Esto nos permite estimar una cota inferior para el valor de las tensiones tangenciales en función de las dimensiones de la placa y de las propiedades termomecánicas de la placa y de la pared arterial:

$$\tau_0 \geq 2\frac{B}{L}(\alpha_P - \alpha_S) \cdot \Delta T \cdot E_P \tag{7}$$

Se pueden emplear otros modelos para obtener la distribución de tensiones a lo largo de la intercara como el de shear lag [13] o el de Wang [14], llegándose con

todos ellos a expresiones similares a (7) para este problema [9].

Introduciendo en (7) los valores experimentales obtenidos para los coeficientes de dilatación de la placa (α_P=0.002ºC^{-1}) y de la pared arterial (α_S=0.001ºC^{-1}) y un módulo de elasticidad de la placa (E_P=600kPa) obtenido de los ensayos de tracción sobre la placa [9], llegamos a:

$$\tau_0 \geq 1.2kPa(^{o}C)^{-1} \cdot \frac{B}{L} \cdot \Delta T \qquad (13)$$

que para una relación B/L=0.2 (basada en las medidas realizadas sobre las placas de ateroma en este trabajo) y con un incremento de temperatura correspondiente a un proceso febril de 40.5ºC, es decir ΔT= 4ºC, da lugar a unas tensiones tangenciales $\tau_0 \geq$ 960Pa. Estas tensiones resultan muy superiores a las producidas por el flujo sanguíneo, que son del orden de 1-3 Pa y se consideran suficientes para provocar el despegue de la placa [15, 16]. Pese a su simplicidad, el modelo utilizado nos ha permitido obtener una estimación razonable de las tensiones en la interfase pared-placa, cuyo elevado valor nos indica que la temperatura debe ser tenida en cuenta como uno de los factores que contribuyen al despegue de la placa de ateroma.

5. Conclusiones

En el presente trabajo se ha estudiado el efecto de temperatura en la estabilidad de las placas de ateroma. Se han obtenido experimentalmente los coeficientes de dilatación de la pared arterial y de las placas de ateroma, mostrando que son muy diferentes. Asimismo se ha elaborado un modelo matemático para estimar las tensiones generadas en la intercara entre la pared arterial y la placa de ateroma por un incremento de temperatura.

Los resultados muestran que las diferencias en el coeficiente de dilatación pueden provocar altas tensiones de cizalla en el contacto placa-pared cuando varíe la temperatura. Un incremento de la temperatura corporal, equivalente a un proceso febril, aunque no vendrá necesariamente acompañado por un suceso cardiaco adverso, puede añadirse a otros factores de riesgo y contribuir a la rotura por despegue de la placa.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la dedicación y esfuerzo de los miembros del Laboratorio de Investigación Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Pablo González, Aranzazu Ortega y Mónica Torres, sin cuya colaboración no habría sido posible este trabajo.

Asimismo deseamos agradecer la financiación concedida por la Comunidad de Madrid a través de los programas ESTRUMAT-CM (MAT/77) y MADR.IB-CM/S-SAL/0312/2006 y por el Ministerio de Ciencia y Tecnología a través del proyecto MAT2005-6320.

Referencias

[1] Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of Acute Respiratory Symptoms with Onset of Acute Myocardial-Infarction - Prospective Investigation of 150 Consecutive Patients and Matched Control Patients. American Journal of Cardiology 53(4), pp. 481-482. 1984.

[2] Meyers DG. Myocardial Infarction, Stroke, and Sudden Cardiac Death May Be Prevented by Influenza Vaccination Current Atherosclerosis Reports 5, pp. 146-149. 2003.

[3] Ammann P, Marschall S, Kraus M, et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. Chest 117(2), pp. 333-338. 2000.

[4] Bainton D, Jones GR, Hole D. Influenza and Ischaemic Heart Disease-a Possible Trigger for Acute Myocardial Infarction? Int. J. Epidemiol. 7(3), pp. 231-239. 1978.

[5] Atienza JM, Guinea GV, Rojo FJ, et al. Influencia de la presión y la temperatura en el comportamiento de la aorta y las carótidas humanas. Revista Espanola De Cardiologia 60(3), pp. 259-267. 2007.

[6] Atienza JM, Guinea GV, Rojo FJ, et al. Comportamiento Termomecánico de los Vasos Sanguíneos Humanos. Anales de Mecánica de la Fractura 23, pp. 575-580. 2006.

[7] Orihara K, Biro S, Hamasaki S, et al. Hyperthermia at 43ºC for 2h inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells, but not endotelial cells. J Mol Cell Cardiol 34, pp. 1205-1215. 2002.

[8] Khatri P, Babyak M, Croughwell N, et al. Temperature during coronary artery bypass surgery affects quality of life. Ann Thorac Surg 71, pp. 110-116. 2001.

[9] Guinea GV, Atienza JM, Fantidis P, et al. Increases of Corporal Temperature as a Risk Factor of Atherosclerotic Plaque Instability. Annals of Biomedical Engineering, (In press). 2007.

[10] Timoshenko S. Analysis of Bi-metal Thermostats. J. Opt. Soc. Amer. 11, pp. 233-255. 1925.

[11] Kelly A, Tyson WR. Tensile Properties of Fibre-Reinforced Metals - Copper/Tungsten and Copper/ Molybdenum. Journal of the Mechanics and Physics of Solids 13(6), pp. 329-350. 1965.

[12] Hayashi K, Imai Y. Tensile property of atheromatous plaque and an analysis of stress in atherosclerotic wall. J Biomech 30(6), pp. 573-579. 1997.

[13] Cox HL. The Elasticity and Strength of Paper and Other Fibrous Materials. British Journal of Applied Physics 3(MAR), pp. 72-79. 1952.

[14] Wang KP, Huang YY, Chandra A, et al. Interfacial shear stress, peeling stress, and die cracking stress in trilayer electronic assemblies. Ieee Transactions on Components and Packaging Technologies 23(2), pp. 309-316. 2000.

[15] Gibson CM, Diaz L, Kandarpa K, et al. Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. Arterioscler Thromb 13(2), pp. 310-315. 1993.

[16] Sanmartin M, Goicolea J, Garcia C, et al. Influence of shear stress on in-stent restenosis: in vivo study using 3D reconstruction and computational fluid dynamics. Rev Esp Cardiol 59(1), pp. 20-27. 2006.

Mecanismos de transmisión de carga en fijadores externos sobre fracturas de huesos largos. Estudio experimental sobre tibias de oveja.

J. Grasa Orús[1], D. Asiaín Ansorena[2], J. Gómez-Arrue Azpiazu [3],
L. A.. González Torres[1], M. J. Gómez Benito[1], J. M. García Aznar[1],
R. Server Bermejo[1], B. Seral García[1], F. Quero Sanz[1], M. Doblaré Castellano[1],

[1]Grupo de Mecánica Estructural y Modelado de Materiales (GEMM),
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Zaragoza, España,
{jgrasa,landresg,gomezmj,jmgaraz,mdoblare}@unizar.es
[2]Escuela Universitaria Politécnica, La Almunia de Doña Godina, Zaragoza, España,
{david.asiain,fernando}@eupla.unizar.es
[3]Unidad Técnica de Mínima Invasión,
Hospital Clínico Veterinario - Facultad de Veterinaria, Zaragoza, España, jgarrue@unizar.es

Resumen

El presente trabajo recoge los resultados obtenidos a través de una técnica no invasiva en el estudio de la regeneración ósea en fracturas. Esta técnica consiste en llevar a cabo una monitorización de las deformaciones a las que se ve sometido el fijador externo utilizado para la reducción de la fractura. El sistema ha sido implantado sobre tibias de oveja en las que se induce una fractura en la región medial. En el fijador monolateral externo se ubica un sistema extensométrico que permite traducir los esfuerzos de tracción compresión sobre el mismo así como la flexión producida en el plano que contiene al hueso y a los clavos de fijación.

1. Introducción

De forma general, la fractura de un hueso provoca la lesión y destrucción de la matriz ósea, muerte de las células y desgarros, además del posible desplazamiento de los extremos del mismo. Estos mecanismos originan una pérdida de la estabilidad mecánica en el lugar de fractura que desencadena un conjunto complejo de procesos celulares destinados a recuperar la rigidez original. Para que esta consolidación se produzca con éxito es imprescindible la colocación de un dispositivo externo, fijador, clavo, yeso o férula, capaz de restituir la rigidez original del hueso [1]. Estos sistemas de fijación de fracturas actúan de puente mecánico entre los fragmentos óseos, permitiendo la recuperación parcial de la transferencia de cargas en el miembro interrumpida por la fractura, y la reducción de los movimientos relativos entre los extremos fracturados con el fin de crear un ambiente mecánico que permita la reparación.

Este movimiento interfragmentario estimula la formación de callo, favoreciendo la regeneración ósea y, por tanto, la calidad y cantidad de nuevo tejido [2, 3]. La amplitud y dirección del movimiento que se produzca inicialmente entre los tramos fracturados dependerá, en el caso de la aplicación de un fijador externo para la estabilización de la fractura, de la rigidez del mismo [4, 5] y determinará el éxito o no del proceso. Un exceso de movimiento entre las caras de la fractura prolonga el periodo de consolidación y provoca el retraso del mismo e incluso una consolidación incorrecta entre los fragmentos, apareciendo en algunos casos pseudoartrosis [6]. Una fijación rígida y una separación inicial entre los fragmentos de la fractura muy pequeña puede llevar a la consolidación primaria [7], pero ésta consolidará mejor cuando la fijación sea flexible [8]. Por ejemplo, Bishop et al. [9] analizaron el efecto que sobre el proceso de consolidación tienen las deformaciones octaédricas y desviadoras por medio de fijadores que permitían controlar los desplazamientos interfragmentarios axiales y los giros de torsión a lo largo del proceso. El estudio puso de manifiesto que el área del callo en los animales a los que se sometió a cargas de torsión era hasta dos veces mayor que en los sometidos a cargas axiales [9]. Esto podría indicar que el estímulo mecánico regula el crecimiento del callo de fractura, en concreto por las deformaciones desviadoras.

En este trabajo se presenta un nuevo dipositivo externo capaz de monitorizar y caracterizar el ambiente mecánico en la región de la fractura. Este sin duda será de gran ayuda para el diseño de tratamientos específicos y estudio de experimentos sobre animales.

2. Material y Método

Todos los experimentos llevados a cabo con animales han sido realizados con el consentimiento del comité ético de la Universidad de Zaragoza.

A una muestra de 5 ovejas adultas (edad $3 \pm 0,5$ años) “rasa

aragonesa" con un peso medio de 60 ± 5 kg se les practicó una osteotomía en una de sus tibias posteriores implantando un fijador monolateral externo como el que se muestra en la Figura 1. Los fijadores implantados disponen de un sistema de medida extensométrico que permite recoger las deformaciones en la superficie del eje del fijador. Este sistema está constituido por bandas extensométricas configuradas en dos circuitos puente completo de Wheatstone que permiten amplificar la señal para que pueda ser procesada fácilmente. La configuración de dichos puentes permite obtener la deformación correspondiente a esfuerzos de tracción-compresión y flexión en el plano que forma el hueso con los clavos de la fijación. En la Figura 2 puede observarse la disposición de las bandas extensométricas sobre el eje del fijador.

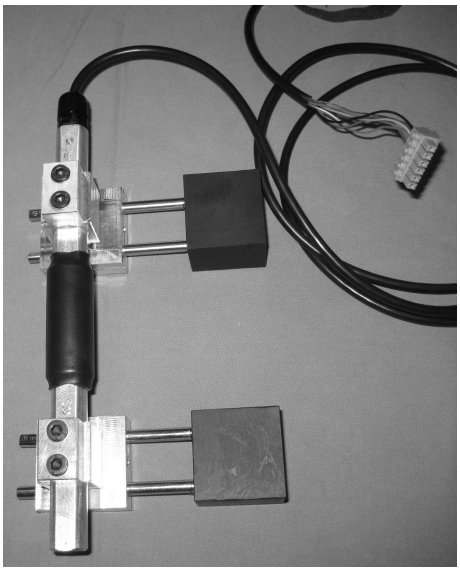


Figura 1. *Fijador monolateral externo instrumentado.*

A partir del segundo día después de la fractura, se midieron las fuerzas que sobre el fijador ejercía la oveja en le proceso de caminar durante diez minutos diarios (Fig. 3).

Figura 2. *Sistema de medida extensómetrico ubicado sobre el eje del fijador externo.*

Sobre la oveja se instala un pequeño dispositivo que además de alimentar la electrónica del sistema, es capaz de enviar las señales recogidas de la deformación en el fijador, en tiempo real, a un ordenador portatil mediante una conexión "Wire-less" (Figura 3).

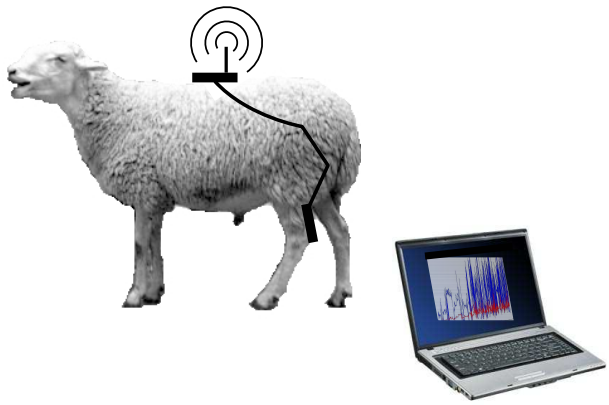


Figura 3. *Sistema Wireless de adquisición de datos.*

Las señales muestreadas a razón de 200 lecturas por segundo pueden analizarse instantaneamente sobre un programa desarrollado a tal efecto y que permite visualizar la señal a lo largo del tiempo. Esta señal proporciona, previa calibración del sistema, la carga que se transmite a través del fijador en el proceso de caminar del animal.

La Figura 4 muestra el sistema implantado sobre una de las ovejas. A la izquierda se observa el animal con el dispositvo de adquisición y envío de datos sobre el lomo y a la derecha aparece un detalle de la disposición del fijador monolateral externo sobre la tibia derecha.

Figura 4. *Sistema implantado sobre la oveja y detalle del fijador instrumentado.*

En la Figura 5 aparecen recogidos una serie de ciclos del proceso de caminar de la oveja. Estos ciclos han sido obtenidos a partir de la señal correspondiente a la deformación axial del eje del fijador. Como se ha comentado, la calibración previa del sistema extensométrico permite traducir esta señal a fuerza sobre el fijador en esta dirección.

3. Resultados

Las señales obtenidas por medio del fijador externo instrumentado proporcionan la carga transmitida a través del mismo en el proceso de caminar del animal. Estas lecturas a lo largo del tiempo son indicadores acerca de cómo se lleva a cabo el proceso de regenación ósea sobre la fractura.

Las señales proporcionadas por el sistema de adquisición de datos son procesadas para identificar los ciclos de carga

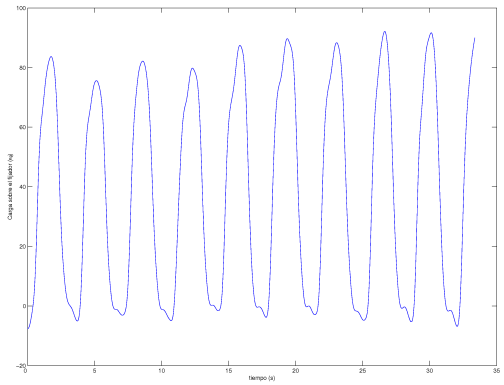


Figura 5. *Señal del canal tracción-compresión a lo largo del tiempo sobre una de las ovejas.*

y así poder analizar la amplitud de la carga absorbida por el sistema. La Figura 6 muestra cinco de estos ciclos para una de las ovejas al día siguiente de la osteotomia. En estas curvas se determina la media de la amplitud de la carga y su desviación típica.

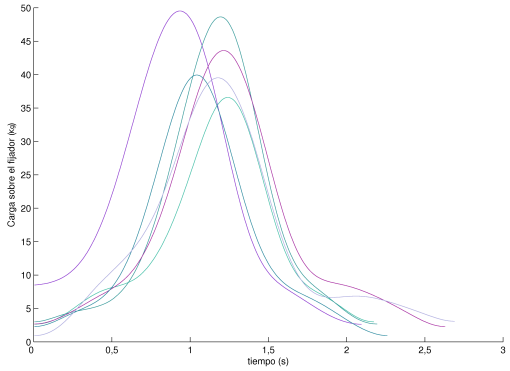


Figura 6. *Muestras de la carga sobre el fijador en el proceso de caminar de la oveja ($n = 5$).transcurrido un día de la operación.*

En la Figura 7 se recogen siete de los ciclos de carga sobre el fijador correspondientes, al igual que en la anterior figura, a la tracción compresión del eje, estas curvas fueron recogidas a los once días de la operación del animal.

Si se representa la media de la amplitud de las cargas frente a los días transcurridos después de la operación, se obtiene una curva decreciente. Esta curva indica que el fijador soporta cada vez una carga menor, ya que poco a poco la fractura inicial va consolidando, sus tejidos aumentan de rigidez lo que hace que cada vez el hueso fracturado transmita más carga y el fijador se vaya descargando (Figura 8).

4. Conclusiones

El sistema mostrado en el presente trabajo permite, a través de un indicador no invasivo como es la carga transmitida sobre el fijador externo, obtener información sobre el proceso de consolidación ósea en huesos largos.

El dispositivo proporciona las señales en tiempo real de las deformaciones en el fijador que pueden traducirse a señales

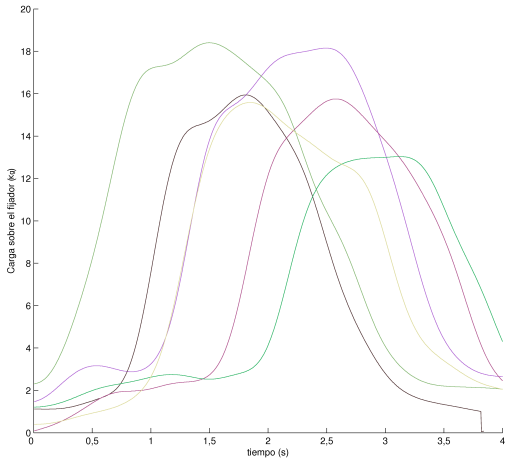


Figura 7. *Muestras de la carga sobre el fijador en el proceso de caminar de la oveja ($n = 5$).transcurridos 11 días de la operación.*

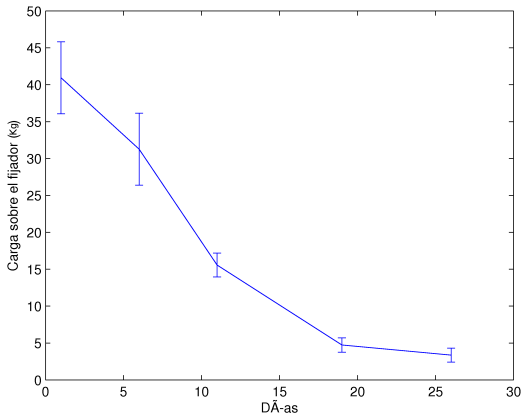


Figura 8. *Evolución de la amplitud de la carga sobre el fijador a lo largo del tiempo.*

en carga realizando una calibración previa. Al tratarse de un sistema autónomo, el animal realiza una actividad normal y los datos se obtienen durante el transcurso de esa actividad sin la necesidad de hacer uso de otros dispositivos experimentales como plataformas, cintas móviles, etc...

La fiabilidad del sistema ha sido totalmente satisfactoria superando las condiciones altamente adversas en las que ha sido utilizado (suciedad, impactos, mordeduras, etc...).

Como se ha puesto de manifiesto en la Figura 8 la evolución de la carga que atraviesa el fijador se reduce a lo largo del tiempo. Esto es debido al hecho principal de que el hueso al consolidar es capaz de transmitir mayor carga reduciéndose los niveles recogidos por el fijador. Si se observan los intervalos de desviación respecto al valor medio también reflejados en la Figura 8, estos se reducen también a lo largo del tiempo. La consecuencia de esto podría asociarse al hecho de que al consolidar la fractura, el animal cada vez apoya el miembro fracturado de manera más regular a lo largo del tiempo.

Uno de los principales problemas del proceso de consolidación es la dificultad de determinar cuándo una fractura

ha consolidado completamente y es posible retirar el dispositivo exterior. Algunos indicadores como el dolor del miembro fracturado, la rigidez a flexión de la fractura, la habilidad para caminar del individuo o el seguimiento radiológica [10, 11] pueden ayudar a tomar esta decisión. Sin embargo, todos estos indicadores presentan grandes inconvenientes entre los que cabe destacar la necesidad de que el paciente se desplace al hospital y que sólo uno de ellos no garantiza el diagnostico correcto [10, 12]. En este trabajo se ha diseñado un dispositivo externo capaz de monitorizar la fractura ósea determinando la carga que atraviesa un fijador externo. Este dispositivo es portátil y puede ser utilizado y transportado por el paciente de forma sencilla. Otros trabajos han diseñado dispositivos similares [13] pero siempre con la necesidad de desplazar al paciente al hospital. Este fijador externo además, podrá ser utilizado para monitorizar y controlar la estimulación mecánica a lo largo del proceso de consolidación. El dispositivo ha sido probado con éxito en un estudio animal sobre tibias de oveja y podrá ser, sin duda, una herramienta útil para la monitorización de fracturas humanas.

5. Líneas Futuras

El desarrollo de una herramienta como la mostrada en este trabajo, que permite estudiar la evolución de la consolidación ósea en huesos largos, ofrece grandes posibilidades de desarrollo futuro.

Una de las principales líneas de investigación a la que puede dar soporte es al estudio de mecanismos que intenten acelerar este proceso de consolidación. Movimientos interfragmentarios, acción de corrientes electricas, etc... son ejemplos de técnicas que pueden ser contrastadas haciendo uso de esta técnica.

6. Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Ministerio de Educación y Ciencia por la financiación del proyecto DPI2006-09692 y la beca FPI BES-2007-15607.

Referencias

[1] J. L. Cunningham. The biomechanics of fracture fixation. *Current Orthopaedics*, 15:457–464, 2001.

[2] L. Claes, C. A. Heigele, C.Ñeidlinger-Wilke, D. Kaspar, W. Seidl, K. Margevicius, and P. Augat. Effects of mechanical factors on the fracture healing process. *Clin. Orthop.*, 355S:132–147, 1998.

[3] A. E. Goodship, J. L. Cunningham, and J. Kenwright. Strain rate and timing of stimulation in mechanical modulation of fracture healing. *Clin. Orthop.*, 355S:105–115, 1998.

[4] A. E. Goodship, P. E. Watkins, H. S. Rigby, and J. Kenwright. The role of fixator frame stiffness in the control of fracture healing. An experimental study. *J. Biomech.*, 26(9):1027–1035, 1993.

[5] E. Y. S. Chao, H. T. Aro, D. G. Lewallen, and P. J. Kelly. The effect of rigidity on fracture healing in external fixation. *Clin. Orthop.*, 241:24–35, 1989.

[6] L. Claes, S. Wolf, and P. Augat. Mechanical modification of callus healing. *Chirurg.*, 71:989–994, 2000.

[7] P. Augat, K. Margevicious, J. Simon, S. Wolf, G. Suger, and L. Claes. Local Tissue Properties in Bone Healing: Influence of Size and Stability of the Osteotomy Gap. *J. Orthop. Res.*, 16:475–481, 1998.

[8] B. McKibbin. The biology of fracture healing in long bones. *J. Bone Joint Surg.*, 60B (2):150–162, 1978.

[9] N. E. Bishop, I. Tami, E. Schneider, and K. Ito. In vivo comparison of early fracture healing under deviatoric and volumetric deformation. *Acta of Bioengineering and Biomechanics.*, 4 S1:754–755, 2002.

[10] J. Webb, G. Herling, T. Gardner, J. Kenwright, and A. H. R. W. Simpson. Manual assessment of fracture stiffness. *Injury*, 27(5):319–320, 1996.

[11] J. B. Richardson, J. Kenwright, and J. L. Cunningham. Fracture stiffness measurement in the assessment and management of tibial fractures. *Clin. Biomech.*, 7:75–79, 1992.

[12] R. Wade and Richardson J. Outcome in fracture healing: a review. *Injury*, 32(2):109–114, 2001.

[13] A. L. Wallace, E. R. C. Draper, R. K. Strachan, I. D. McCarthy, and P. F. Hughes. The vascular response to fracture micromovement. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 301:281–290, 1994.

[14] Seebeck P., Thompson M. S., Parwani A., Taylor W. R., Schell H., Duda G. N. Gait evaluation: A tool to monitor bone healing?. *Clinical Biomechanics*, vol 20, 2005, pp 883-891.

[15] Goodship A. E., Kenwright J. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibia fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol 67, sup 4 1985, pp 650-655.

[16] Claes L., Augat P., Suger G., Wilke H. J. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research*, vol 15, sup 4 1997, pp 577-584.

[17] Klein P., Schell H., Streitparth F., Heller M., Kassi J. P., Kandziora F. Bragulla H. Haas N. P., Duda G. N. The initial phase of fracture healing is specifically sensitie to mechanical conditions. *Journal of Orthopaedic Research*, vol 21, sup 4 2003, pp 662-669.

[18] Wallace A. L., Draper E. R. C., Strachan R. K., McCarthy I. D., Hughes S. P. F. The effect of devascularisation upon early bone healing in dynamic external fixation. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol 73, sup B, 1991, pp 819-25.

[19] Wallacae A. L., Draper E. R. C., Strachan R. K. McCarthy I. D. and Hughes S. P. F. The Vascular Response to Fracture Micromovement. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol 301, 1994, pp 281-290.

Análisis fluidodinámico del flujo sanguíneo en la bifurcación de arteria coronaria izquierda.

M. Malvè[1,2], A. García González[1,2], M.A. Martínez Barca[1,2], J. Ohayon[3], M. Doblaré Castellano[1,2]

[1]Grupo de Mecánica Estructural y Modelado de Materiales (GEMM), I3A, Universidad de Zaragoza,[2] CIBER-BBN, Zaragoza, España, {mmalve,albegar,miguelam,mdoblare}@unizar.es
[3]Laboratoire TIMC-IMAG, Equipe DynaCell, CNRS/UMR5525, Pavillon Taillefer, Faculté de Médecine de Grenoble - 38700 La Tronche, France {jacques.ohayon}@univ-savoie.fr

Resumen

Uno de los lugares más comunes para la formación de placas ateroescleróticas en el organismo humano son las arterias coronarias, y concretamente la bifurcaciones de las mismas. El objetivo de este trabajo es investigar la relación entre la tensión a cortante inducida para el flujo sanguíneo y las zonas de aparición de dichas placas. A partir de datos reales de una bifurcación coronaria se han realizados simulaciones estacionarias y no estacionarias para determinar la posición de máxima y de mínima tensión a cortante en relación con el régimen de flujo en el vaso sanguíneo. Los resultados demuestran que la máxima tensión en la pared está producido justo antes de la bifurcación en la zona donde se presenta una recirculación del flujo sanguíneo debido a la geometría del vaso.

1. Motivación

El índice común en la literatura médica para las enfermedades cardiovasculares es el CVD (*Cardiovascular Disease*). Este término es considerado un índice de la salud de la población mundial y engloba diferentes tipologías de enfermedades cardíacas. Aunque la tasa de mortalidad, según este indicador se ha reducido de la mitad, desde los años $'70$, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de muerte en los países desarrollados, constituyendo el $49\,\%$ de la mortalidad en Europa ($43\,\%$ de mujeres y $55\,\%$ de hombres), el $38\,\%$ en Estados Unidos ([1] y [2]). Considerando también que la expectativa de vida ha aumentado de manera significativa en los últimos 30 años, se puede concluder que las políticas sanitarias han reducir la incidencia de otro tipo de enfermedades.

Las enfermedades cardiovasculares están divididas en varias categorías que corresponden a subclases de enfermedad, como por ejemplo infarto (isquémico o hemorrágico), trombosis o aneurisma. Una de la mas importante es sin duda el tipo de enfermedades coronarias CAD (*Coronary Artery Disease*). Dentro de estas últimas juegan un papel muy importante las enfermedades ateroescleróticas, ocasionadas por la formación y la ruptura de placa ateromatosas.

El mecanismo de formación de una placa (acumulo lipídico con capa fibrosa), está correlacionado con la tensión a cortante en el vaso, eso es la tension provocada por el flujo sanguíneo sobre la pared arterial; por razones de fluidodinámica dicha tensión suelen alcanzar sus valores extremos cerca de zonas geométricas peculiares, como por ejemplo bifurcaciones arteriales. El objetivo de este trabajo es, a través de análisis dinámico de fluido, calcular en diferentes geometrías arteriales obtenidas de datos reales, el valor de la tension a cortante en la pared y buscar una correlación entre el tipo de geometría y la posición del mínimo valor alcanzado por dicha tension.

2. Método

2.1. Geometría

Se han considerado 8 geometrías arteriales diferentes basadas en datos reales aunque en este trabajo solo se van a presentar los resultados correspondientes a una de ellas.

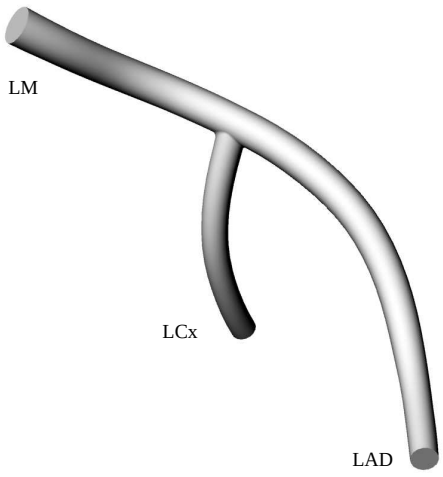


Figura 1. *Geometría de la bifurcación arterial.*

Las geometrías fueron reconstruidas utilizando resonancia magnética en el mismo instante del ciclo cardíaco. Como primera aproximación y a falta de datos geométricos en

función del tiempo, no se ha considerado ningún movimiento de la pared arterial en el análisis de fluidos.

El modelo geométrico incluye la arteria coronaria principal izquierda (LM) y sus derivaciones principales: la arteria izquierda descendente (LAD) y la arteria izquierda circunfleja (LCx). Las imágenes obtenidas por resonancia magnética describen secciones de la arteria y de su bifurcación y se ha realizado un suavizado de los mismos en términos de *splines* geométricos. Estos datos han sido importados y tratados en el código comercial CAD $SolidWorks^{©}$ para la reconstrucción de la superficie de la arteria y dar lugar a la geometría final necesaria para el proceso de mallado. Dicha geometría final está representada en la figura 1.

2.2. Malla

Dicha geometría suavizada ha sido importada en el código comercial $I-DEAS^{©}$ donde se han realizado las mallas de elementos finitos.

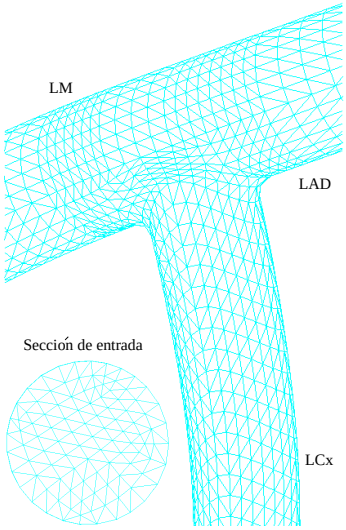


Figura 2. *Malla con distribución uniforme (MU).*

Se han generado dos mallas diferentes: con aproximadamente 40000 (malla MU, Figura 2) y 80000 (malla MR, Figura 3) elementos tetraédricos respectivamente, de distribución uniforme la primera y más refinada en la zona de la pared la segunda, para valorar cualitativamente la influencia de la discretización espacial en los resultados. En las figuras 2 y 3 se muestran estas mallas con sus respectivas secciones en la rama LM.

Finalmente, en ambas mallas, se ha añadido una extension de 5 diámetros en la entrada y 15 diámetros en cada salida, para permitir el desarrollo del flujo y disminuir la influencia en la forma de imponer las condiciones de contorno.

2.3. CFD y condiciones de contorno

El flujo sanguíneo estacionario se ha calculado con el código comercial de elementos finitos $ADINA^{©}$. El cálculo se ha realizado para las dos mallas, con el fin de realizar un estudio de independencia de la discretización espacial. La sangre se ha considerado como fluido newtoniano, perteneciendo la arteria considerada a un sistema cardiocirculatorio sano. A falta de medidas específicas del paciente, el

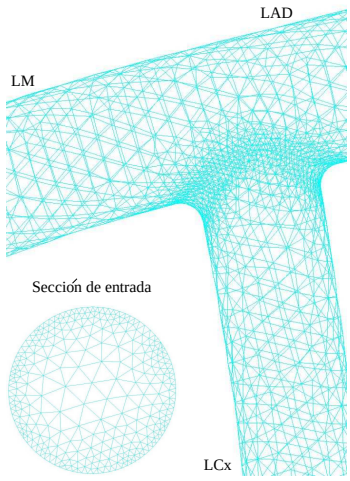


Figura 3. *Malla de distribución refinada en la zona de la pared arterial (MR).*

valor de la viscosidad del flujo de acuerdo a datos de la literatura [1] se ha tomado como 3,5 $cStokes$, mientras que la densidad ha sido 1008 $Kg/m \cdot s$.

En la figura 4 se muestra la relación de la viscosidad de la sangre en función de la tension a cortante. El valor de viscosidad elegido para este trabajo es el valor asintótico que se estima μ para un sistema cardiocirculatorio sano (3,5 $cPoise$ [4]).

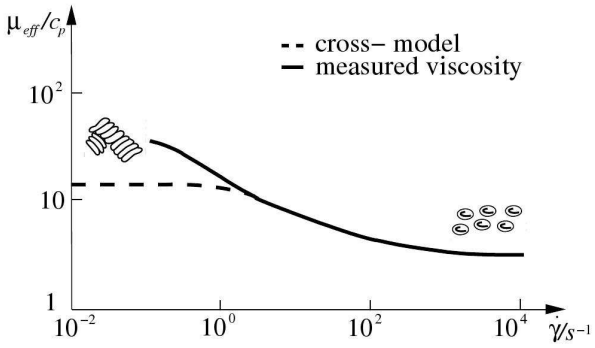


Figura 4. *Viscosidad de la sangre en función de la tension a cortante [4].*

La velocidad de entrada se ha asumido constante, con valor de 0,105 m/s, según datos encontrados en [1], [2]. El número de Reynolds tomando como base el diámetro de entrada de la arteria es $Re = 141$, valor que se encuentra dentro del rango que aparece en la literatura [2]. El flujo es, por lo tanto, completamente laminar.

Respecto al flujo de salida en cada rama de la arteria, se ha seguido la ley de Murray [3]: el flujo en la bifurcación arterial se reparte de manera proporcional al cubo del diámetro de cada rama arterial. En forma matemática la ley de Murray se puede expresar como sigue:

$$\frac{Q_{LAD}}{D^3{}_{LAD}} = \frac{Q_{LCx}}{D^3{}_{LCx}} \qquad (1)$$

donde Q es el caudal y D los diámetros de cada rama de la arteria.

Hay que considerar que utilizando dicha ley, de acuerdo a la ecuación de continuidad, se impone el caudal en todo el modelo de simulación computacional. Las condiciones de contorno junto con los datos geométricos principales están mostrados en detalle en la tabla 1.

Rama arterial	v $[m/s]$	D$[mm]$	Q$[m^3/s]$
LM	0.105	4.7	$1{,}821 \cdot 10^{-6}$
LCx	0.086019	3.24	$0{,}709 \cdot 10^{-6}$
LAD	0.09824	3.765	$1{,}112 \cdot 10^{-6}$

Tabla 1. *Condiciones de contorno y datos geométricos de la arteria coronaria.*

Las paredes arteriales se consideran rígidas y estacionarias y se impone en ellas la condición de no deslizamiento.

3. Resultados

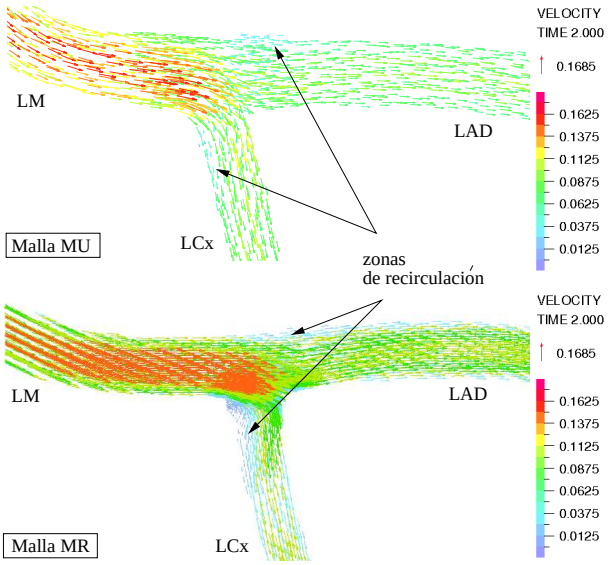


Figura 5. *Vectores tangenciales a las lineas de flujo en proximidad de la bifurcacion arterial $[m/s]$.*

La tension a cortante en la pared arterial se ha calculado postprocesando la velocidad del flujo sanguíneo obtenida de la solución de las simulaciones fluidas para ambas mallas.

En figura 5 se muestran los vectores velocidad tangencial a las líneas de flujo calculados para ambas mallas. La figura muestra como ambas mallas son capaces de captar los principales efectos de la corriente a lo largo de la pared arterial. Lo regímenes de flujo calculados están de acuerdo con los calculados en [7] y [8].

Se puede observar que en la proximidad de la bifurcación, por razones geométricas (la rama LCx está a 90° de la LM) el flujo se separa de la pared arterial y genera una zona de recirculación en la rama inferior LCx. Por efecto del cambio de geometría, y del cambio parcial en la dirección del flujo, se genera una zona de recirculación también en la rama LAD aunque menos pronunciada.

La malla MR muestra un mayor exactitud en la zona de la pared como es lógico debido a la mejor discretización espacial en dirección radial. En particular se nota como la malla MR aproxima mejor la recirculación en la rama arterial LCx donde el flujo cambia su dirección y forma un remolino. Este efecto no es totalmente captado por la malla MU, siendo el tamaño de los elementos cercanos a la pared del mismo tamaño que el resto. Las regiones de regimen de baja velocidad son suficientemente capturadas por la malla MU y comparando los costes computacionales de las dos mallas, se ha elegido la malla menos refinada para el resto de los cálculos.

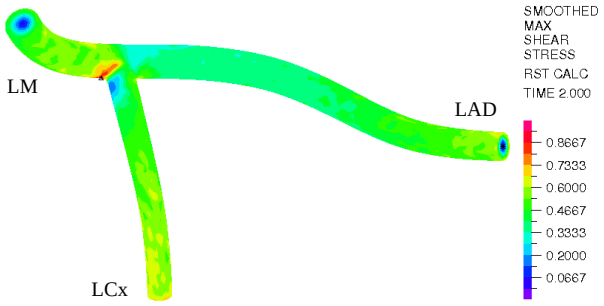


Figura 6. *Tensión a cortante en la bifurcación arterial $[Pa]$.*

Tras aproximar de manera suficiente el flujo arterial, la malla uniforme MU es también capaz de determinar adecuadamente la tension a cortante en la pared determinada a partir del campo de velocidades. Por efecto de la separación del flujo, la región donde la tension a cortante alcanza el máximo valor se encuentra en la proximidad de la bifurcación. Por esta misma razón el valor mínimo se sitúa justo en la zona de recirculación en la rama LCx (figura 7). En la figura 6 se representada la tensión a cortante en todo el dominio fluido. En las figuras 7 y 8 se muestran la distribuciones de tensión a cortante en las dos ramas LCx y LAD de la arteria. Otro mínimo local de tensión a cortante se sitúa en la rama LAD donde como se ha explicado anteriormente el flujo tiene un régimen de baja velocidad (figura 8).

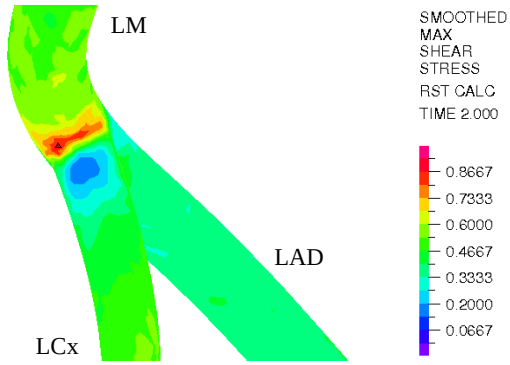


Figura 7. *Tensión a cortante en proximidad de la rama LCx $[Pa]$.*

4. Conclusiones

Se ha realizado la simulación computacional del flujo sanguíneo que aparece en la bifurcación principal de la arteria coronaria izquierda humana. Se han impuesto condiciones de flujo en la entrada y dos salidas del modelo.

La tensión a cortante en la pared es calculada a partir de los gradientes de velocidad. En particular, se pueden apreciar

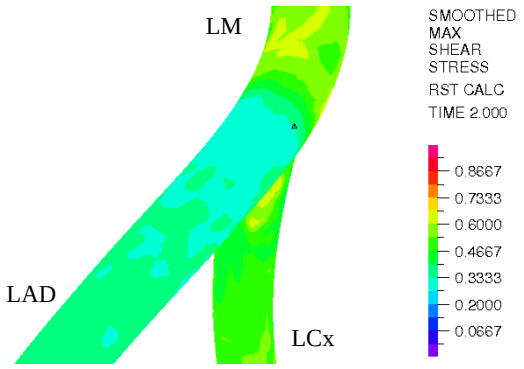


Figura 8. *Tensión a cortante en proximidad de la rama LAD [Pa].*

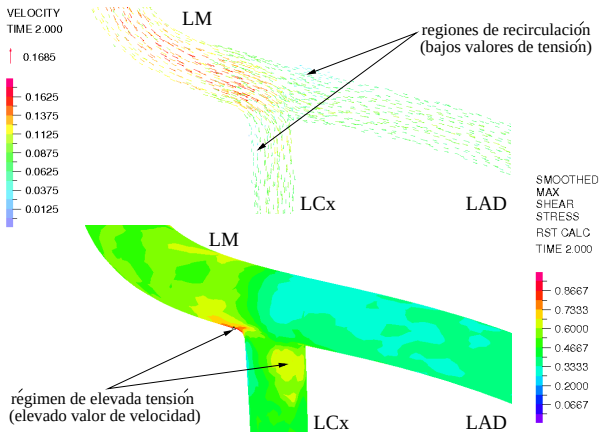


Figura 9. *Correlación velocidad de flujo-tensión a cortante.*

valores elevados de tensión a cortante en la región donde el flujo se separa desde la pared arterial y en la entrada a la rama LCx. En esta rama es visible, a su vez, una región de bajo valor de tensión a cortante donde el flujo se divide por efecto de la geometría de la arteria y, por contra, una región con elevadas tensiones a cortante donde el flujo incide sobre la pared arterial a elevada velocidad, siempre por razones geométricas, (obsérvense las figuras 7, 5 y 9).

Los valores de tensión calculados se encuentran en un rango de valores perfectamente comparable con datos de literatura. En particular, la región de máxima tensión a cortante calculada en la pared se encuentra en el intervalo $0{,}73 - 0{,}9\ Pa$, de acuerdo con lo calculado en [1], [5] y [7].

El campo de velocidades del flujo sanguíneo en la bifurcación también está de acuerdo con las localizaciones más frecuentes de placas de ateroma. En particular regiones con baja velocidad aparecen en las posibles zonas de lesiones ateroscleróticas como está ampliamente documentado en literatura ([1], [4], [5] y [7]).

En conclusión este estudio demuestra que en la bifurcación de coronaria izquierda la geometría determina enormemente la dinámica del flujo sanguíneo, y que mediante su análisis se pueden inferir las zonas proclives a la aparición de placa de ateroma. Las regiones de baja tensión a cortante (alta velocidad), que están liada a regímenes de separación del flujo sanguíneo de la pared arterial, están predispuestas, por ausencia de gradiente de velocidad, al desarrollo de aterosclerosis. Por razones puramente geométricas, en la arteria coronaria que se ha presentado, los regímenes de baja velocidad ocurren en la zona de la bifurcación, lugar éste donde la aterosclerosis suele aparecer.

Agradecimientos

Ministerio de Ciencia y Tecnología, Proyecto DPI2007-63254, Ministerio de Sanidad, Proyecto FIS PI06-0446, Gobierno de Aragón PM009/2006. Se desea agradecer al Dr. José Felix Rodríguez Matas y a Elvio Heidenreich por el apoyo técnico y por las numerosas y fructíferas conversaciones sobre el problema en cuestión y el modelado computacional.

Referencias

[1] World Health Organization Regional Office for Europe, *European Health Report for 2002*, Numebr 97 in European Series, World Health Organization 2002.

[2] Rayner M., Petersen S., European Cardiovascular Disease Satistics *British Heart Fundation of Health Promotion Research Group*, 2000 Group, `http://www.heartstats.org`.

[3] Soulis J.V., Fermakis M., Giannoglou G.D., Louridas G.E., Wall shear stress in normal left coronary artery tree *Journal of Biomechanics*, Vol 39, 2006, pp 742-749, Elsevier.

[4] Oertel H. jr., Prandtl Führer durch die Strömungslehre, Vieweg Braunschweig Wiesbaden, 11. Edition, 2002.

[5] Joshi A.K., Leask R.L., Myers J.G., Ojha M., Butany J. Ethier C.R., Intimal Thickness Is Not Associated With Wall Shear Stress Pattern in the Human Right Coronary Artery. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology - Journal of the American Heart Association*, vol 24, 2004, pp 2408-2413 (ISSN: 1524-4636).

[6] Murray C.D., The physiological Principle of Minimum Work, The Vascular System and the Cost of Blood Volume, *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol 12, 1926, pp 207-214.

[7] Gijsen F.J.H., Wntzel J.J., Thury A., Lamers B., Schuurbiers J.C.H., Serruys P.W., van der Steen A.F., A new imaging technique to study 3-D plaque and shear stress distribution in human coronary artery bifurcations in vivo, *Journal of Biomechanics*, Vol 40, 2007, pp 2349-2357, Elsevier.

[8] Fukumoto Y., Hiro T., Fujii T. Hashimoto G., Fujimura T., Yamada J., Okamura T., Matsuzaki M., Localized Elevation of Shear Stress Is Related to Coronary Plaque Ropture - A 3-Dimensional Intravascular Ultrasound Study With In-Vivo Color Mapping of Shear Stress Distribution, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol 51, 2008, pp 645-650, Elsevier, (ISSN: 0735-1097).

[9] Huo Y., Wischgoll T., Kassab G.S., Flow pattern in three-dimensional porcine epicardial coronary arterial tree, *AJP - Heart and Circulatory Physiology*, Vol 293, 2007, pp 2959-2970, American Physiology Society (ISSN: 0363-6135).

[10] Asakura T., Karino T., Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries, Vol 66 (4), 1990, pp 1045-1066, *Circulation Research*.

Influencia de la posición de la componente femoral en el desgaste de la componente de rodadura en una prótesis de rodilla.

J. Bayod López[1], R. Larraínzar Garijo[2], M.A. Martínez Barca[1], M. Doblaré[1]

[1] Departamento de Ingeniería Mecánica, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, jbayod@unizar.es

[2] Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Infanta Leonor, Vallecas, Madrid, España, rlarrainzar@gmail.com

Resumen

La artroplastia total de rodilla es una intervención quirúrgica con gran éxito en nuestros días. No obstante, varios son los causantes que pueden conducir a una cirugía de revisión siendo el desgaste del inserto de polietileno el más común de todos ellos. Diversos son los agentes que causan desgaste de dicha componente (habitualmente fabricada en polietileno de ultra alto peso molecular) siendo la buena técnica quirúrgica un factor esencial en la duración de estos dispositivos clínicos. Este trabajo se centra en la influencia de la posición de la componente femoral en el desgaste del inserto. Un error en el posicionamiento varo-valgo de la prótesis conduce a molestias en el paciente y a un aflojamiento prematuro de la prótesis. Durante la intervención, el ojo humano no puede detectar una inclinación de la componente metálica del orden de 3º o inferiores, estableciéndose una suerte de rango admisible de inclinación varo-valgo de ±3 donde el paciente parece no presentar problemas respecto de otro que tenga una perfecta y teórica alineación de la componente femoral. Se simuló mediante la técnica de los elementos finitos tres posibles casos de mala alineación de esta componente: 3º, 6º y 9º encontrándose para el primero de ellos unos resultados de desgaste y de presiones de contacto completamente similares al caso de alineación perfecta. Para los otros dos casos los resultados demuestran un rápido desgaste de la componente de polietileno.

1. Introducción

La artroplastia total de rodilla es un procedimiento quirúrgico muy habitual en nuestros días que cuenta, además, con unas buenas tasas de supervivencia en torno al 90% para períodos de unos 15 años [1,2,3,4,5]. No obstante, el paciente puede ser objeto de una cirugía de revisión a lo largo de su vida. Diversos son los factores que pueden conducir a ello, como infección, mal alineamiento de los componentes o fallos mecánicos de los mismos [6]. El fallo más común de estos dispositivos médicos es el desgaste de la componente de rodadura, habitualmente fabricada en polietileno de ultra alto peso molecular [7].

Varios son los causantes que originan este proceso de desgaste siendo los más habituales la presencia de altas presiones de contacto acompañadas de elevados valores de deslizamiento relativo entre ambas componentes [8]. Estas condiciones pueden alcanzarse por el simple uso que el paciente hace de su prótesis (saltar, correr, etc) o por una mala orientación de la prótesis durante su implantación.

Durante la operación, la alineación de la totalidad de los componentes que forman la prótesis es muy importante teniendo especial relevancia la orientación que presente la componente femoral con el polietileno. El ojo humano no detecta con facilidad una inclinación de 3º o menor de la componente femoral respecto del caso teórico de 0º [9,10,11]. Una mala orientación en esta posición de varo-valgo suele producir molestias en el paciente y un rápido desgaste de la componente de polietileno.

El objetivo de este trabajo es conocer el rango de valores admisibles en los que un error en la orientación de la componente femoral sigue conduciendo a unos resultados semejantes a los del caso teórico de perfecta alineación. Para ello se ha estudiado por elementos finitos la evolución de las presiones de contacto y del desgaste de la componente de polietileno en un modelo ultracongruente de prótesis de rodilla en cuatro posiciones diferentes de inclinación: 0º, 3º, 6º y 9º. Los resultados demostraron que hasta un ángulo varo-valgo de 3º los resultados son análogos a los del caso bien alineado mientras que si el ángulo aumenta, los valores encontrados conducirían al fallo prematuro de la prótesis.

2. Material y métodos

2.1. Modelos geométricos y de elementos finitos

Las geometrías de las componentes femoral y tibial de las prótesis ultracongruente fueron reconstruidas empleando el software CATIA V5 R7 (IBM, USA) a partir de planos proporcionados por la casa SULZER*MEDICA* Sulzer Orthopedic Inc. Las partes metálicas están fabricadas en una aleación CoCr mientras que la componente femoral es de Polietileno de Ultra Alto Peso Molecular, UHMWPE.

El mallado de ambas componentes se realizó manualmente en el programa comercial I-DEAS 10 NX Series. El mallado de la componente de rodadura fue volumétrico y se emplearon mayoritariamente hexaedros de ocho nodos aunque hubo que utilizar también

tetraedros de cuatro nodos y elementos de tipo cuña de 6 nodos (figura 1). El tamaño medio del lado de los elementos es de 0.75 mm. La malla está formada por 47209 elementos y 53941 nodos.

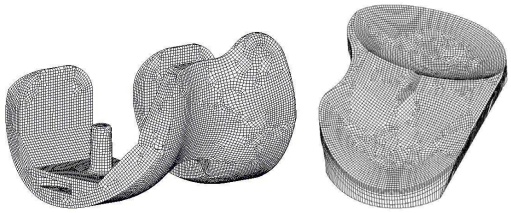
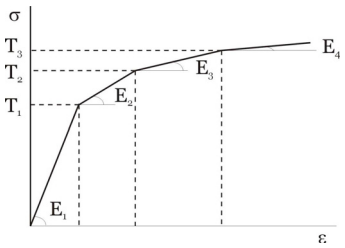


Figura 1. *Modelo de elementos finitos de la componente femoral y de la componente de rodadura*

Con el mismo tamaño medio de elemento se realizó el mallado de la componente femoral pero en este caso, el tipo de mallado fue superficial. La mayor parte de los elementos que lo componen son cuadriláteros aunque hay también algunos triángulos (figura 1). La malla está compuesta por 20150 nudos y 20193 elementos.

La parte metálica se simuló como sólido rígido, mientras que el polietileno se consideró como sólido deformable. Se tomó esta decisión porque la rigidez de la aleación metálica ($5 \cdot 10^5$ MPa) es aproximadamente tres órdenes de magnitud superior a la del polietileno (940 MPa) [12,13]. El comportamiento del polietileno fue considerado elástico multi-lineal siguiendo el modelo definido por Kurt [14], donde se tienen en cuenta los fenómenos de envejecimiento debidos a la irradiación del mismo. Dicho comportamiento viene definido por la curva de mostrada en la figura 2 cuyos valores se reflejan al lado.



E_i (MPa)	T_i
940.52	13.77
401.25	21.74
157.55	26.26
49.75	

Figura 2. *Curva de comportamiento y valores tabulados para el polietileno*

Las simulaciones mediante elementos finitos se realizaron con el software de propósito general ABAQUS v.6.6 (HKS, USA). Se definió un par de contacto entre la superficie de la componente femoral metálica y la superior del polietileno.

2.2. Cargas y condiciones de contorno

Las cargas impuestas fueron extraídas de la Internacional Standards Organization standard number 12243-1. Para representar los tejidos blandos que restringen el movimiento libre de la rodilla se emplearon dos muelles lineales cuyas rigideces fueron extraídas de la misma norma anterior, esto es, una rigidez de 30 N/mm para la dirección anteroposterior y otra de 0.6 Nm/º para la rotación.

Se simuló la fase de estancia del ciclo de la marcha humana; esto es, los 60 primeros valores de cada una de las cuatro tablas de la norma ISO 12243-1 puesto que es en este intervalo donde mayores presiones de contacto se alcanzan. La descripción de cada una de estas cuatro cargas se muestra en la figura 3.

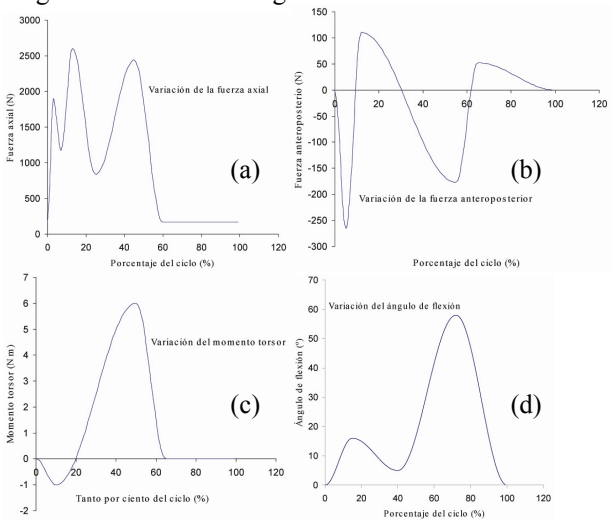


Figura 3. *Carga axial (a), antero-posterior (b), par torsor (c) y giro de flexión (d)*

Además del caso bien alineado –que se corresponde con las cargas que vienen de ser indicadas- se simularon tres casos con una inclinación del fémur de 3º, 6º y 9º respectivamente. En estos casos la carga axial fue proyectada sobre un eje vertical y un eje lateral medial en función del ángulo que se deseara simular.

Como condiciones de contorno, el fémur tiene posibilidad de desplazarse en la dirección inferior-superior, rotar en torno a un eje anteroposterior que simula la rotación varo-valgo y rotar en torno a un eje lateral-medial para simular el movimiento de flexión-extensión. Por su parte, el polietileno tiene permitido el desplazamiento en el plano horizontal y la rotación en torno a un eje perpendicular a dicho plano.

2.3. Modelo de desgaste

Para evaluar el desgaste en el polietileno se partió del modelo desarrollado por Sawyer y colaboradores [15] que se apoya en el cálculo de 5 variables que se describen a continuación:

- Profundidad de desgaste del material, δ

$$\delta = \sum_{i=1}^{n} p_i d_i$$

donde p_i la presión de contacto en el elemento y d_i el deslizamiento relativo entre superficies de contacto

- Orientación dominante de la intensidad tribológica, θ

$$\bar{\theta} = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \theta_i \; / \sum_{i=1}^{n} \delta_i$$

con θ_i la orientación instantánea relativa al eje lateral-medial.

- Intensidad de multidireccionalidad, σ

$$\sigma = \sqrt{\sum_{i=1}^{n} (\delta_i \Delta\theta_i)^2 / n}$$

donde $\Delta\theta_i = \theta - \theta_i$

- Intensidad de multidireccioalidad para el caso más desfavorable y se considera como tal el movimiento circular uniforme
- Intensidad de multidireccionalidad normalizada, σ^*

$$\sigma^* = \sigma / \sigma_0$$

En vista de lo anterior y buscando una relación lineal que ligue presión de contacto, deslizamiento y multidieccionalidad, se obtiene:

$$\delta_{desg} = (k_n + k_m \sigma^*) \sum_{i=1}^{n} p_i d_i$$

Los parámetros k_n y k_m dependen del material. A través de una serie de experimentos en un simulador simplificado de rodilla pudieron ajustarse estos valores obteniéndose los resultados siguientes: $k_n = 2.59\ 10^{-7}$ mm^3/Nm y $k_m = 3.50\ 10^{-5}$ mm^3/Nm

3. Resultados

En la figura 4 se muestra la presión de contacto para la posición correspondiente al 45% del ciclo de caminar en los cuatro casos analizados.

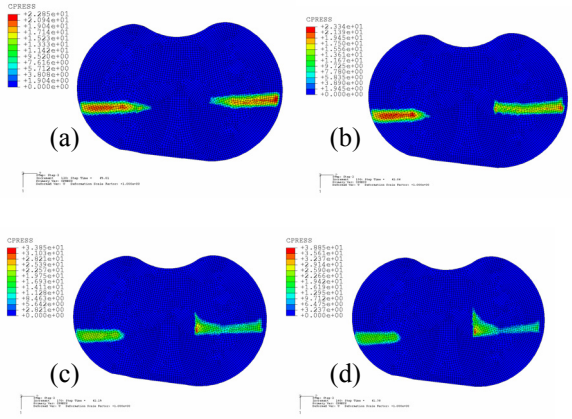


Figura 4. *Presión de contacto (MPa al 45% del ciclo de andar: bien posicionada (a), inclinada 3º (b), inclinada 6º (c) e inclinada 9º (d)*

La figura 5 recoge la comparativa de áreas de contacto en los cuatro modelos analizados a lo largo de todo el ciclo estudiado:

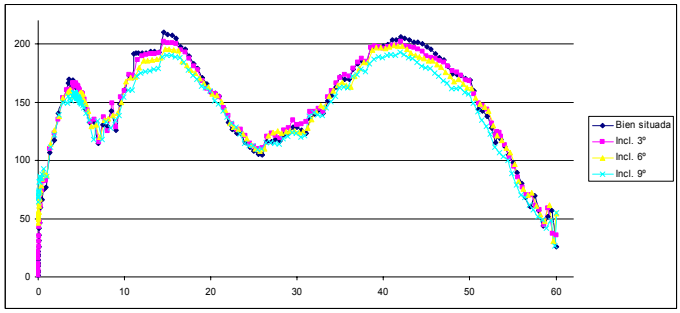


Figura 5. *Área de contacto (mm²) durante la fase de estancia para los cuatro modelos*

En la tabla 1 se recogen las máximas presiones de contacto para seis instantes del ciclo de la marcha

Presión (MPa)	Bien situada	3º	6º	9º
5%	**17.50**	**20.00**	**23.58**	**33.90**
15%	**23.77**	**22.53**	**30.20**	**39.24**
25%	**13.48**	**15.55**	**18.63**	**22.63**
35%	**19.31**	**17.54**	**18.79**	**21.35**
45%	**22.85**	**23.34**	**33.85**	**38.85**
55%	**16.00**	**19.96**	**25.57**	**30.75**

Tabla 1. *Máxima presión de contacto (MPa) en seis instantes del ciclo de andar en los cuatro casos analizados*

La tabla 2 muestra el volumen de desgaste del polietileno al cabo de un millón de ciclos, que equivale a un año de servicio aproximadamente:

	Bien situada	3º	6º	9º
Desgaste (mm^3)	**35.16**	**38.47**	**51.37**	**71.22**

Tabla 2. *Volumen de desgaste del polietileno al cabo de un millón de ciclos*

Finalmente, la tabla 3 muestra la desviación en % del volumen de desgaste en relación con el caso de referencia.

	3º	6º	9º
Tanto por ciento de desviación	**9.41**	**46.10**	**102.56**

Tabla 3. *Desviación (en %) respecto del caso de referencia*

4. Discusión y conclusiones

En la figura 4 se aprecia que el cóndilo derecho presenta una disminución de la superficie de contacto a medida que aumenta el ángulo de inclinación produciéndose una concentración de tensiones en torno a la parte central de dicho cóndilo. Por su parte, el cóndilo izquierdo adquiere un área más circular y concentrada. Esto se encuentra para cualquier otra posición del ciclo.

Atendiendo a los valores de la presión de contacto se encuentra, generalmente, que el caso de 3º se asemeja mucho al caso de prótesis bien situada mientras que el de 6º y, especialmente el de 9º, muestran unos valores de presión de contacto muy elevados respecto de los dos primeros.

Analizando el volumen de desgaste se encuentra que el caso de 3º de inclinación es, también, muy similar al de referencia (9.41% de diferencia) mientras que los de 6º y

9º son completamente diferentes (46.10% y 102.56% respectivamente).

Sin embargo, atendiendo a las áreas de contacto (figura 5) se encuentra que el valor numérico es muy parecido en los cuatro casos. El volumen de desgaste que se obtiene, por el contrario, se ha visto que es muy diferente en los casos de mayor inclinación. Esto es debido a que el cóndilo de la componente femoral que contacta con el polietileno abolla éste último encontrándose valores de áreas de contacto similares en todos los casos. En cambio esta zona hundida tiene unas presiones muy elevadas, tanto más cuanto más crece el ángulo de inclinación. Como el desgaste es proporcional a la presión de contacto se obtienen valores de desgaste más elevados para ángulos mayores.

De todo lo anterior se desprende que para llevar a cabo una correcta evaluación del desgaste del polietileno se necesita tomar en consideración más parámetros que el área de contacto. Estos parámetros son la presión de contacto, el deslizamiento relativo entre las componentes protésicas (polietileno y metal) y, fundamental, la orientación respecto del eje antero-posterior en la que se produce dicho deslizamiento

Las prótesis orientadas a 6º y 9º muestran unas presiones de contacto mayores que el caso de 3º de inclinación y el de prótesis bien situada. Por otra parte, contemplando la figura 4 se percibe que en los casos de inclinación 6º y 9º las huellas encontradas sobre el polietileno muestran una desalineación respecto del eje antero-posterior más acusada que los otros dos casos. Esto implica un mayor grado de multidireccionalidad, aumentando considerablemente el volumen de desgaste.

Como conclusión final basta indicar que el efecto de inclinación de la componente femoral de la prótesis de rodilla acarrea una concentración de tensiones en la componente de rodadura conduciendo a un desgaste mucho más rápido que el habitual. No obstante, para inclinaciones de 3º (o menores) estos efectos están bastante amortiguados.

Se pueden señalar como limitación de este estudio que la única actividad estudiada ha sido el caminar. A lo largo de su vida el paciente realiza otro tipo de actividades, como correr, saltar, subir y bajar escaleras, etc. que producirían otro tipo de presiones de contacto. En estos casos las presiones serían mayores con lo que estimamos que el polietileno aún se desgastaría más rápidamente.

Referencias

[1] Buehler KO, Venn-Watson E, D'Lima DD. The press-fit condylar total knee system: 8- to 10- year results with a posterior cruciate-retaining desing., *J Arthroplasty,* vol 15, 2000, pp 698-701

[2] Ranawat CS, Boachie-Adjei O. Survishop analysis and results of total condylar knee arthroplasty: Eight- to 11-year follow-up period. *Clin Orthop,* vol 226, 1998, pp 6-13

[3] Ranawat CS, Flynn WFJ, Saddler s. Long-term results of the total condylar knee arthroplasty: A 15- year survivorship study. *Clin Orthop,* vol 286, 1993, pp 94-102

[4] Scuderi GR, Insall JN. Total Knee arthroplasty: Current clinical perspectives. *Clin orthop,* vol 276, 1992, pp 26-32

[5] Ranawat CS, Flynn WFJ, Deshmukh RG. Impact of modern technique on long term results of total condylar knee arthroplasty. *Clin Orthop* vol 309, 1994, pp 131-135

[6] Kilgus DJ. Polyethylene Wear in Mobile-Bearing Prostheses. *Orthopedics,* vol 25, 2002, pp 227-233

[7] Matsuda S, White S, Williams V, McCarthy D, Whiteside L. Contact Stress Analysis in Meniscal Bearing Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty,* vol 13, 1998, pp 699-706

[8] Godest AC, Beaugonin M, Haug E, Taylor M, Gregson PJ. Simulation of a knee joint replacement during a gait cycle using explicit finite element analysis. *Journal of Biomechanics,* vol 35, 2002, pp 267-275

[9] Mason JB, Fehring TK, Estok R, Banel D, Fahrbach K. Meta-analysis of alignment outcomes in computer-assisted total knee arthroplasty surgery, *Journal Arthroplasty*, vol 22, 2007, pp 1097-106

[10] Ensini A, Catani F, Leardini A, Romagnoli M, Giannini S. Alignment and clinical results in conventional and navigated total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* Vol 457, 2007, pp 156-62

[11] Catani F, Biasca N, Ensini A, Leardini A, Bianchi L, Digennaro V, Giannini S. Alignment deviation between bone resection and final implant positioning in computer-navigated total knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg Am.* vol 90, 2008, pp 765-71

[12] Otto J, Callaghan J, Brown T. Contact mechanics influences on interface mobility of a rotating platform total knee. *Bioengineering Conference,* vol 50, 2001, pp 779-780

[13] Liau JJ, Cheng CK, Huang CH, Lo WH. The effect of malalignment on stresses in polyethylene component of total knee prostheses-a finite element analysis, *Clinical Biomechanics,* vol 17, 2002, pp 140-146

[14] Kurtz SM, Bartel DL, Rimnac C. Postirradiation aging affects stress and strain in polyethylene components, *Clinical Orthopaedics,* vol 350, 1998, pp-209-220

[15] Sawyer WG, Hamilton MA, Sucec MC, Fregly JB, Banks SA. Quantifying multidirectional sliding motions in total knee replacements. *Transactions of the ASME,* vol 127, 2005, pp 280-286

Estudio experimental y modelado constitutivo de las propiedades mecánicas de la arteria carótida de cerdo.

A. García González[1,2], E. Peña Baquedano[1,2], M.A. Martínez Barca[1,2], M.T. Higuera Cavero[3], M.A. de Gregorio Ariza[3], M. Doblaré Castellano[1,2]

[1] Grupo de Estructuras y Modelado de Materiales. Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A). Universidad de Zaragoza. María de Luna, 3. 50018-Zaragoza. {albegarc,fany,miguelam,mdoblare}@unizar.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

[3] Grupo de Investigación en Técnicas Mínimamente Invasivas (GITMI). Universidad de Zaragoza. {utmi,mgregori}@unizar.es

Resumen

Con el fin de caracterizar las propiedades mecánicas de la arteria carótida de cerdo, se realizaron ensayos sobre 8 muestras diferentes procedentes de 4 individuos con características similares en cuanto a edad y peso. El tipo de ensayo realizado fue de tracción uniaxial obteniéndose curvas tensión-deformación, diferenciando aquellos ensayos realizados en la dirección longitudinal de la arteria de los realizados en la dirección circunferencial.

Los resultados obtenidos muestran un claro comportamiento no lineal del tejido, tendiendo éste a rigidizarse a medida que la muestra ensayada se encuentra localizada más alejada del cayado aórtico. Como es conocido la capacidad resistente de la capa media de las arterias proviene fundamentalmente por la existencia de células musculares lisas y fibras de colágeno y elastina que componen la matriz extracelular. La mayor rigidez obtenida en los ensayos para las muestras circunferenciales respecto de las longitudinales dan idea de una orientación predominante de estas fibras en la dirección circunferencial del vaso. Análisis histológicos realizados corroboran los resultados obtenidos. El carácter claramente anisótropo del tejido carotídeo sugiere el empleo de funciones de energía que tengan en cuenta dicha propiedad. La función o modelo utilizado para la caracterización de dicho comportamiento fue la propuesta por Holzapfel[1], debido a que se ajusta perfectamente al carácter exponencial que presentan este tipo de vasos en su comportamiento mecánico.

1. Introducción

En la actualidad, el ictus es la segunda causa de muerte en el mundo occidental y la primera en incapacidad en el adulto. La incidencia de infarto cerebral es de 1.2-2 casos por 1000 habitantes. Alrededor de 9 millones de pacientes con ictus viven a nivel mundial, la tasa de mortalidad a 30 días es del 25%, llegando al 40% al año. La estenosis ateromatosa carotídea es la responsable del 25% de los ictus. Actualmente existen dos alternativas para el tratamiento de estenosis en arteria carótida, la cirugía abierta o técnicas de mínima invasión de implantación de stents.

La caracterización de los diferentes tejidos que componen el sistema cardiovascular está cobrando vital importancia en la actualidad. La búsqueda de modelos numéricos que permitan simular el comportamiento mecánico de los diferentes vasos sanguíneos tiene un gran peso a la hora de obtener resultados cada vez más fiables aplicados a una amplia gama de estudios y simulaciones sobre técnicas mínimamente invasivas, como puede ser la angioplastia con colocación de stent en arteria carótida donde las propiedades mecánicas del vaso juegan un papel altamente relevante.

El campo de la mecánica de medios continuos es fundamental a la hora de formular los modelos de comportamiento realistas. Los modelos hiperelásticos, anisótropos e incompresibles (debido a su alto contenido en agua) son actualmente los empleados para este fin. Su definición se realiza a través de una función densidad de energía de deformación.

Con el fin de obtener las propiedades mecánicas del tejido arterial se realizaron ensayos de tracción uniaxial sobre muestras de arteria carótida de varios cerdos sanos y con características de edad y peso similares, ya que es un animal accesible y frecuentemente utilizado en experimentación en técnicas mínimamente invasivas, como son las angioplastias mediante la implantación de stents carotídeos autoexpandibles [2].

2. Material y métodos

2.1. Ensayos experimentales

Se ensayaron muestras de arteria carótida común de cerdo seleccionando 3 zonas, con el fin de diferenciar las muestras dependiendo de su proximidad al cayado aórtico. Con objeto de evitar la modificación de las propiedades mecánicas del tejido, las carótidas fueron introducidas en suero fisiológico (0,9% NaCl) tras la extracción, y conservadas a 4ºC. El tiempo transcurrido desde la extracción hasta el ensayo fue siempre inferior a 12. Todas ellas se preseleccionaron de modo que su tamaño fuera suficiente para poder ser introducidas en la máquina de ensayos, considerando inservibles aquellas muestras que, por dimensiones y diferentes

irregularidades imposibilitaban su uso para poder obtener resultados fiables.

Los ensayos se realizaron en una máquina de tracción uniaxial de alta percisión controlada por ordenador "INSTRON Microtester 5848" (Fig. 1).

Figura 1. Modelo INSTRON Microtester 5848

Se empleó una célula de carga con un fondo de escala de 50N, suficiente para las dimensiones de las muestras a ensayar, y una precisión de 0,001N. Con la ayuda de un videoextensómetro "Instron 2663281" se obtuvo la medición de la deformación en dirección de la carga. Se realizó cada ensayo a tres diferentes niveles de tensión: 60, 120 y 240 KPa, a una velocidad equivalente del 30% de deformación por minuto en dirección de la aplicación de la carga y a temperatura ambiente. Como es habitual en gomas y tejidos biológicos blandos, para cada nivel de carga se realizaron varios ciclos de precondicionado para evitar el efecto Mullins. El último ciclo se utilizó para el tratamiento posterior de los datos.

Es común, en materiales hiperelásticos representar su comportamiento mediante curvas de alargamiento frente a tensión, por tanto, será necesario medir las dimensiones tanto de sección como de longitud para cada muestra para la obtención directa del alargamiento y de la tensión. Se realizaron varias medidas, empleándose la media todas ellas, y desechándose las probetas donde la varianza fuese elevada.

2.2. Modelo constitutivo

De entre los modelos anisótropos existentes, se ha ajustado el propuesto por Holzapfel [1][3], especialmente diseñado para el modelado de arterias debido al comportamiento altamente no lineal que presentan por la presencia de fibras de colágeno y elastina.

$$\psi = \frac{c}{2}(I_1 - 3) + \frac{k_1}{k_2}\{\exp(k_2[(I_1 - 3)^2(1-\rho) + (I_4 - 1)^2\rho] - 1\} \quad (1)$$

Donde $I_4=a_0{:}C{:}a_0>1$ es un invariante que representa el cuadrado del alargamiento en la dirección de anisotropía a_0, $k_2>0$ y $0\leq\rho\leq1$ son parámetros adimensionales y $c>0$, $k_1>0$ tienen dimensiones de tensión[1].

Por tanto es necesario introducir una dirección de anisotropía, que puede obtenerse, o mediante la realización de un análisis histológico del tejido, ó estimarla a partir de los datos experimentales. Por lo tanto, los parámetros a ajustar son c, k1, k2, ρ y α(el ángulo de orientación de las fibras de colágeno).

El ajuste de los datos experimentales se realizó a través de la minimización de la función objetivo representada en la ecuación siguiente:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{n}[(\sigma_1 - \sigma_1^{\psi})_i^2(\sigma_2 - \sigma_2^{\psi})_i^2] \quad (2)$$

Donde n es el número de puntos considerados y $\sigma_1^{\psi} = (\lambda\frac{\partial\psi}{\partial\lambda})_i$ es la tensión de Cauchy que predice la función en el punto i [4].

3. Resultados

3.1. Resultados experimentales

Se muestran a continuación las curvas alargamiento-tensión obtenidas, comparando, por una parte, las muestras circunferenciales y, por otra, las longitudinales, y a su vez, diferenciando entre muestras proximales, mediales y distales en función de la proximidad al cayado aórtico.

- Muestras circunferenciales:

En la Fig. 2 se puede observar el conjunto de curvas circunferenciales proximales para cada una de las muestras en color negro y la media del conjunto en color rojo, la cuál, servirá como base para obtener los parámetros de ajuste con la función de Holzapfel. El mismo proceso se realizó para las probetas mediales y distales (Fig. 3 y 4). Se puede observar un aumento de la rigidez de las curvas conforme se van alejando del cayado aórtico. Esta tendencia puede ser debida a una disminución en la proporción de elastina y aumento de fibras de colágeno y musculares conforme la arteria se vuelve más distal, convirtiéndose progresivamente de arteria elástica a muscular.

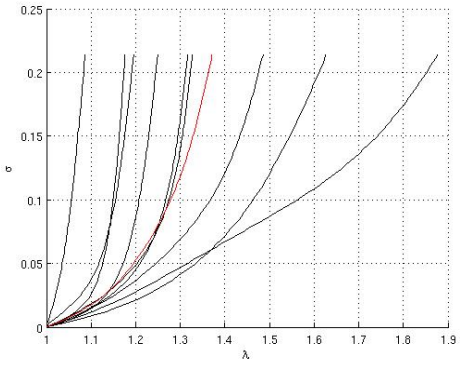


Figura 2. Especímenes proximales

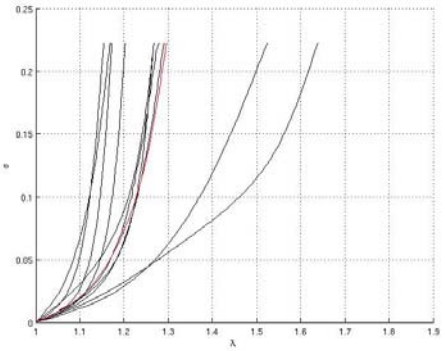


Figura 3. Especímenes mediales

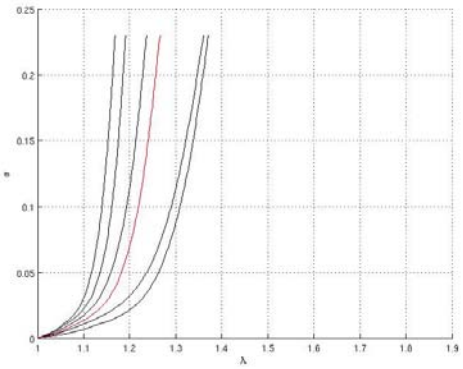


Figura 4. Especímenes distales

- Muestras Longitudinales:

Para el caso de las muestras longitudinales los resultados obtenidos han sido los que se muestran en las Figs. 5, 6 y 7, donde no existe una tendencia tan clara como en el caso de las circunferenciales. Si que se observa una mayor flexibilidad global con respecto a las muestras circunferenciales. Este hecho es debido a una orientación predominante de las fibras de colágeno en la capa media en dirección circunferencial, lo que le confiere a la arteria carótida mayor rigidez en dirección transversal. Se observa una notable no linealidad en el comportamiento del vaso, tanto a nivel longitudinal como circunferencial, y anisotropía debido a la dirección de las fibras.

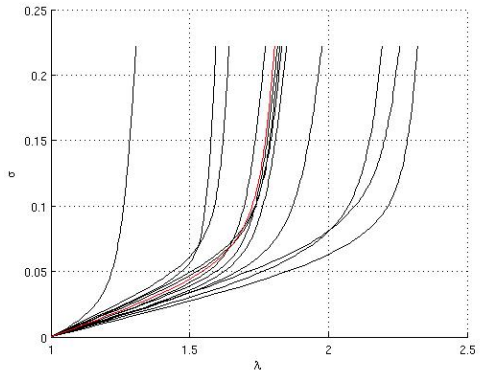


Figura 5. Especímenes proximales

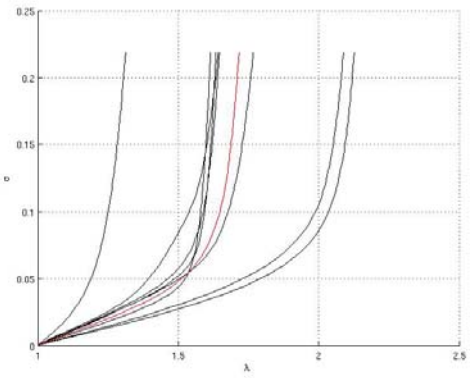


Figura 6. Especímenes mediales

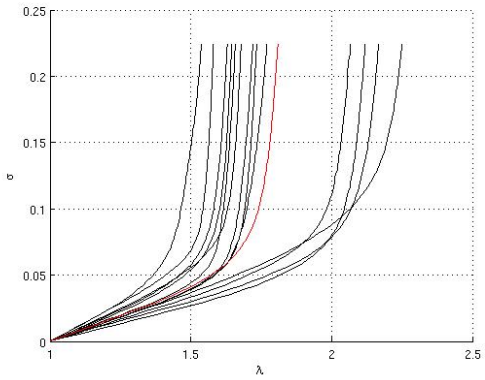


Figura 7. Especímenes distales

En la Fig. 8 se puede observar un análisis histológico realizado sobre una de las muestras ensayadas donde se diferencia claramente la dirección de las fibras, con predominio circunferencial en la capa media. En comparación con la Fig. 9, la densidad de fibras de elastina aumenta notablemente (inversamente proporcional al aumento de fibras musculares) en la zona proximal respecto de la zona distal, lo que le confiere mayor elasticidad.

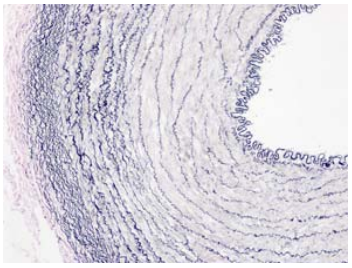


Figura 8. Análisis histológico de una sección distal de arteria carótida de cerdo

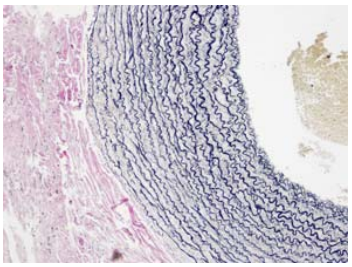


Figura 9. Análisis histológico de una sección proximal de arteria carótida de cerdo

3.2. Ajuste numérico de los datos experimentales

Como ya se ha comentado anteriormente, han sido ajustadas la media de cada tipo de curvas, dando como resultado el mostrado en las Figs. 9, 10 y 11, donde se puede observar la precisión del ajuste por el modelo de Holzapfel (tabla 1) para cada una de ellas. Las líneas discontinuas corresponden a los datos de los ensayos realizados, y las líneas continuas al ajuste numérico.

	c	k_1	k_2	α	ρ	R^2
Prox.	0.01	0.02304	2.99478	61.78544	0.85201	0.10791
Med.	0.01	0.02815	6.36397	61.96104	0.85885	0.08609
Dist.	0.01	0.01573	11.2334	63.30617	0.91599	0.06831

Tabla 1. Constantes obtenidas para la función de densidad de energía de Holzapfel (c, k_1 en MPa y α en grados)

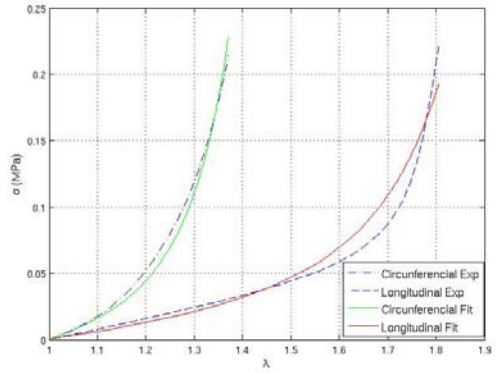


Figura 9. Ajuste de la zona proximal

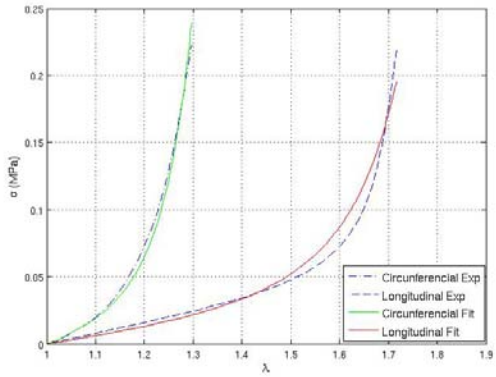


Figura 10. Ajuste de la zona medial

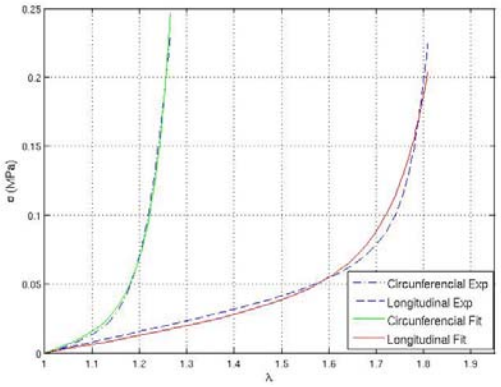


Figura 11. Ajuste de la zona distal

4. Discusión

Los ensayos realizados muestran una clara dependencia con la localización de las muestras, proximal o distal, y con la dirección de la misma, longitudinal o circunferencial. Este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de llevar a cabo una simulación numérica que incorpore el modelado del tejido, como es el caso de las técnicas de angioplastia. Un ejemplo claro es la simulación de angioplastia con colocación de stent, donde el comportamiento del tejido será diferente en función de la zona de colocación del mismo.

De cara el futuro modelado computacional de la arteria carótida, el modelo propuesto por Holzapfel [1] se ajusta adecuadamente a los resultados obtenidos en la máquina de ensayos.

Los datos proporcionados por los ensayos uniaxiales desarrollados podrían completarse mediante la realización de ensayos biaxiales o de inflado, los cuales proporcionarían datos adicionales para el ajuste de las propiedades anisótropas del tejido carotídeo.

Agradecimientos

Ministerio de Ciencia y Tecnología, Proyecto DPI2007-63254, Ministerio de Sanidad, Proyecto FIS PI06-0446, Gobierno de Aragón PM009/2006.

Referencias

[1] Holzapfel, GA. Nonlinear Solid Mechanics: A Continuum Approach For Engineering. John Wiley and Sons, Chichester 2000.

[2] Wei Wu, Min Qi, Xiao-Peng Liu, Da-Zhi Yang, Wei-Qiang Wang. Delivery and release of nitinol stent in carotid artery and their interactions: A finite element analysis. *Journal of Biomechanics, 40(2007)3034-3040*

[3] Spencer, A.J.M., 1971. Theory of Invariants. In A.C. Eringen, editor, *Continuum Physics*, volume I. Academic Press, New York.

[4] G. A. Holzapfel, G. Sommer, C. T. Gasser, and P. Regitnig. Determination of the layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with non-atherosclerotic intimal thickening, and related constitutive modelling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289:2048-2058, 2005.

Análisis complementario del magnetoencefalograma en pacientes con la enfermedad de Alzheimer mediante técnicas espectrales y no lineales

J. Escudero Rodríguez[1], R. Hornero Sánchez[1], D. Abásolo Baz[1], A. Fernández Lucas[2], C. Gómez Peña[1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, E.T.S. Ingenieros de Telecomunicación, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, javier.escudero@ieee.org, {roberto.hornero, daniel.abasolo, carlos.gomez}@tel.uva.es

[2] Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España, aferlucas@med.ucm.es

Resumen

Este trabajo estudia la complementariedad de técnicas de análisis espectral y no lineal en la clasificación del magnetoencefalograma (MEG) de 36 pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) y 26 sujetos de control. Los registros de MEG se analizaron con dos métodos espectrales – frecuencia mediana (f_m) y entropía espectral – y dos técnicas no lineales – complejidad de Lempel-Ziv y entropía muestral (SampEn). La mayor separación entre grupos ofrecida por los métodos individuales se obtuvo con la f_m – área bajo la curva ROC (AROC) de 0.813. A través de un análisis discriminante lineal se determinó qué variables ofrecían información complementaria. Este modelo incluyó una técnica espectral (f_m) y otra no lineal (SampEn), con un AROC = 0.845. En consecuencia, los análisis espectrales y no lineales del MEG podrían ser complementarios en el diagnóstico de la EA.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia entre los adultos de edad avanzada de los países occidentales [1]. Esta patología deteriora progresivamente las funciones cognitivas del sujeto, provocando confusión, desorientación, desórdenes de la personalidad y pérdida de memoria [1, 2]. Se caracteriza por la aparición de ciertos agregados proteicos y por la pérdida de neuronas y sinapsis [1]. El diagnóstico es muy complejo. En él se emplean técnicas de neuroimagen combinadas con ciertos marcadores genéticos, además de pruebas cognitivas como el *Mini-mental state examintion* (MMSE). No obstante, el diagnóstico de la EA sólo puede confirmarse mediante necropsia [1, 2]. Durante décadas, se ha evaluado la utilidad del electroencefalograma (EEG) para ayudar en el diagnóstico de la EA [3]. Recientemente, también se han analizado registros de magnetoencefalograma (MEG) con este mismo fin [4].

Mientras que el EEG registra la actividad eléctrica cerebral, el MEG mide los campos magnéticos generados por la neuronas [5]. Este último tipo de señal presenta ciertas ventajas sobre el primero. En el registro del MEG no es necesario fijar una referencia, como sí ocurre en el EEG. Además, los tejidos extracerebrales distorsionan el campo magnético en menor medida que el eléctrico [5]. Por lo tanto, ambos registros son complementarios y pueden ser útiles para estudiar cómo se ve afectada la actividad electromagnética cerebral por enfermedades neurodegenerativas, como la EA [3, 4].

Diversos métodos espectrales han sido empleados para caracterizar la actividad electromagnética cerebral en pacientes con la EA [3, 6, 7]. Esta demencia produce una ralentización de la actividad espontánea del MEG cuantificable a través de la frecuencia media o la frecuencia individual alfa [6, 7]. Otro tipo de técnicas lineales, como la entropía espectral, también muestran cambios en las frecuencias del MEG debidos a la EA [6]. Por otro lado, el estudio del EEG y el MEG con técnicas no lineales permite considerar nuevos puntos de vista en el análisis de estos registros [4]. Por ejemplo, la actividad electromagnética cerebral presenta un menor grado de complejidad e irregularidad en los pacientes de EA que en sujetos de control [3, 4, 8 – 10].

La distinta naturaleza de los métodos de análisis espectral y no lineal induce a pensar que los resultados ofrecidos por ambos tipos de técnicas pudieran ser complementarios. En este sentido, algunos trabajos han mostrado que la información proporcionada acerca de la EA mediante el análisis del EEG con métodos no lineales puede complementar el análisis espectral de esta señal [11]. De igual modo, el empleo conjunto de ambos tipos de análisis puede mejorar la clasificación de señales de EEG y MEG de enfermos con la EA [12, 13]. Por ello, el objetivo de este estudio era verificar la complementariedad de las técnicas de análisis espectral y no lineal en la clasificación de la actividad base del MEG en pacientes con la EA.

2. Sujetos y señales

Se ha analizado el registro base de MEG de 36 enfermos de Alzheimer y 26 sujetos de control. Los pacientes con la EA (12 varones y 24 mujeres) fueron reclutados de la Asociación de Enfermos de Alzheimer de Madrid. La demencia fue diagnosticada siguiendo el criterio del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related*

Disorders Association. La edad media de los pacientes fue de 74.06 ± 6.95 años (media ± desviación típica, SD). La severidad de la EA se evaluó con el MMSE, siendo la puntuación de los pacientes 18.06 ± 3.36 (media ± SD).

La edad media de los 26 sujetos de control (9 varones y 17 mujeres) incluidos en este estudio fue de 71.77 ± 6.38 años (media ± SD). No existen diferencias significativas en la edad de ambos grupos (p = 0.1911, prueba de la t de Student). La puntuación del MMSE para los controles fue 28.88 ± 1.18 (media ± SD). Todos los sujetos de control y los cuidadores de los pacientes con EA dieron su consentimiento para participar en el estudio.

El registro de la actividad base de MEG se realizó con un magnetómetro de 148 canales (MAGNES 2500WH, 4D Neuroimaging) en una habitación magnéticamente aislada del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Se adquirieron cinco minutos de señal de cada sujeto mientras éste permanecía tumbado en una camilla con los ojos cerrados con una frecuencia de muestreo de 678.19 Hz. A continuación, los registros se submuestrearon a 169.55 Hz y se seleccionaron para el análisis tramos de 10 s (1695 muestras) libres de artefactos. Por último, las señales se filtraron digitalmente entre 1.5 Hz y 40 Hz.

3. Métodos

Esta sección presenta los métodos espectrales y no lineales aplicados al MEG, así como los posteriores análisis estadísticos utilizados para evaluar los resultados.

3.1. Frecuencia mediana (f_m)

Se ha caracterizado el espectro de cada señal con la frecuencia mediana (f_m) [6]. Para ello, se estimó la densidad espectral de potencia (*DEP*) como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de la señal a analizar. La f_m resume de una manera simple la localización de la *DEP*. Se define como la frecuencia que comprende el 50% de la potencia de la *DEP* [6]. Teniendo en cuenta la banda de paso del filtro empleado en este estudio (1.5 Hz a 40 Hz), la f_m se calculó como:

$$\frac{1}{2}\left[\sum_{f=1.5Hz}^{40Hz} DEP(f)\right] = \sum_{f=1.5Hz}^{f_m} DEP(f). \qquad (1)$$

3.2. Entropía espectral (*SpecEn*)

Se ha utilizado la entropía espectral (*spectral entropy*, *SpecEn*) para cuantificar el desorden del espectro de las señales [6, 14]. A partir de la *DEP* obtenida para cada canal y sujeto, se calculó una *DEP* normalizada (DEP_n) de tal modo que $\sum DEP_n(f) = 1$. A continuación, se computó la entropía de Shannon de esta DEP_n [6, 14]:

$$SpecEn = \frac{-1}{\log(N)} \sum_{f=1.5Hz}^{40Hz} DEP_n(f)\log[DEP_n(f)] \qquad (2)$$

donde N representa el número de particiones tenidas en cuenta en el cálculo de *SpecEn*. Valores elevados de *SpecEn* indican que la señal presenta un espectro ancho y plano, mientras que una señal cuyo contenido espectral se concentra en una banda estrecha de frecuencias tendrá un valor bajo de *SpecEn* [14].

3.3. Complejidad de Lempel-Ziv (*CLZ*)

Para evaluar la complejidad de las señales se ha usado la complejidad de Lempel-Ziv (*CLZ*). Esta técnica mide la complejidad de una secuencia temporal en el sentido de Kolmogorov [15] y es aplicable a señales biomédicas [9, 13]. La *CLZ* se basa en el número de patrones distintos y su tasa de aparición a lo largo de una señal [15]. En primer lugar es necesario transformar la señal en una secuencia finita de símbolos mediante un proceso de cuantificación. Posteriormente, se cuenta el número de subsecuencias distintas [15]. Valores mayores de *CLZ* se asignan a secuencias más complejas [9]. El algoritmo detallado para el cálculo de la *CLZ* puede encontrarse en [9] o [13].

3.4. Entropía muestral (*SampEn*)

Para evaluar la irregularidad de señales biomédicas se introdujo en 1991 la entropía aproximada (*approximate entropy*, *ApEn*) [16]. Esta medida se basa en la cuantificación de patrones repetidos dentro de una señal [16]. Sin embargo, la *ApEn* presenta un sesgo en el cálculo de la regularidad [17]. Para reducir este sesgo, la *ApEn* fue modificada para dar lugar a la entropía muestral (*sample entropy*, *SampEn*) [17]. Al igual que aquella, la *SampEn* cuantifica la regularidad de una serie temporal, con valores mayores asociados a mayor irregularidad. Es necesario fijar dos parámetros para calcularla: una longitud m, que determina el tamaño de los vectores comparados, y una ventana de tolerancia r, que suele normalizarse empleando la SD de la serie original. En este estudio, se estimó la *SampEn* con m = 1 y r = 0.25 veces la SD de la señal [10, 17]. La implementación de la *SampEn* se encuentra detallada en [10].

3.5. Análisis estadístico

En primer lugar, se comprobó la homocedasticidad y normalidad de las variables con las pruebas de Levene y de Kolmogorov-Smirnov, respectivamente. Puesto que se cumplieron ambas hipótesis, se empleó la prueba de la t de Student para verificar si las diferencias entre grupos eran significativas (α = 0.01). Mediante curvas características operativas del receptor (*receiver operating characteristic*, ROC) se evaluó la separación entre grupos ofrecida por cada método calculando los valores de área bajo la curva ROC (AROC). Este valor puede interpretarse como la probabilidad de que un enfermo de EA elegido al azar tenga un valor de f_m, *SpecEn*, *CLZ* o *SampEn* menor que el correspondiente a un control seleccionado aleatoriamente. Por ello, un mayor AROC indica una separación entre grupos más robusta.

Con el fin de estimar la precisión diagnóstica de cada método, se aplicó un análisis discriminante lineal (*linear discriminant analysis*, LDA) con un esquema de validación cruzada dejando uno fuera. Además, se utilizó el LDA para determinar si resultaba posible encontrar un modelo basado en la combinación de distintas variables

que pudiera mejorar la separación entre grupos de sujetos ofrecida por el uso de métodos individuales. Los resultados de la clasificación con LDA se recogen en términos de sensibilidad (proporción de pacientes con la EA para los que la prueba resulta positiva), especificidad (porcentaje de sujetos sanos correctamente identificados) y precisión (tasa total de sujetos bien clasificados).

4. Resultados

En este estudio, se han analizado épocas de actividad espontánea de MEG de 10 s de duración procedentes de 36 pacientes con la EA y 26 sujetos de control mediante dos métodos espectrales y dos no lineales. Para realizar el análisis espectral, se calculó una *DEP* por canal y sujeto que se caracterizó mediante su f_m y *SpecEn*. La *CLZ* y la *SampEn* se calcularon para cada época de MEG y los resultados se promediaron. Por lo tanto, para cada método, se obtuvo un único valor por canal y sujeto. Con el fin de reducir la dimensionalidad de los datos y simplificar el análisis, se calculó para cada sujeto la media de los 148 valores obtenidos para cada técnica. Por lo tanto, los análisis estadísticos se realizaron usando un valor medio de f_m, *SpecEn*, *CLZ* y *SampEn* por sujeto.

Los valores medios de f_m, *SpecEn*, *CLZ* y *SampEn* fueron menores en los pacientes con la EA que en los sujetos de control. Las diferencias fueron significativas para la f_m, *SpecEn* y *CLZ* ($p < 0.0001$, $p = 0.0029$ y $p = 0.0008$, respectivamente), mientras que en el caso de la *SampEn* se obtuvo $p = 0.0214 > 0.01$ (prueba de la *t* de Student).

Las curvas ROC correspondientes a cada variable se muestran en la Figura 1, mientras que los valores asociados de AROC se recogen en la Tabla 1. Estos resultados sugieren que la f_m es el método de análisis con mayor capacidad discriminatoria entre pacientes con la EA y sujetos de control. Esto se ve confirmado por los resultados obtenidos con un LDA con validación cruzada dejando uno fuera aplicado individualmente a cada variable. Estos resultados aparecen también la Tabla 1, donde se puede observar que la f_m es la técnica que proporciona la mayor precisión (77.4%).

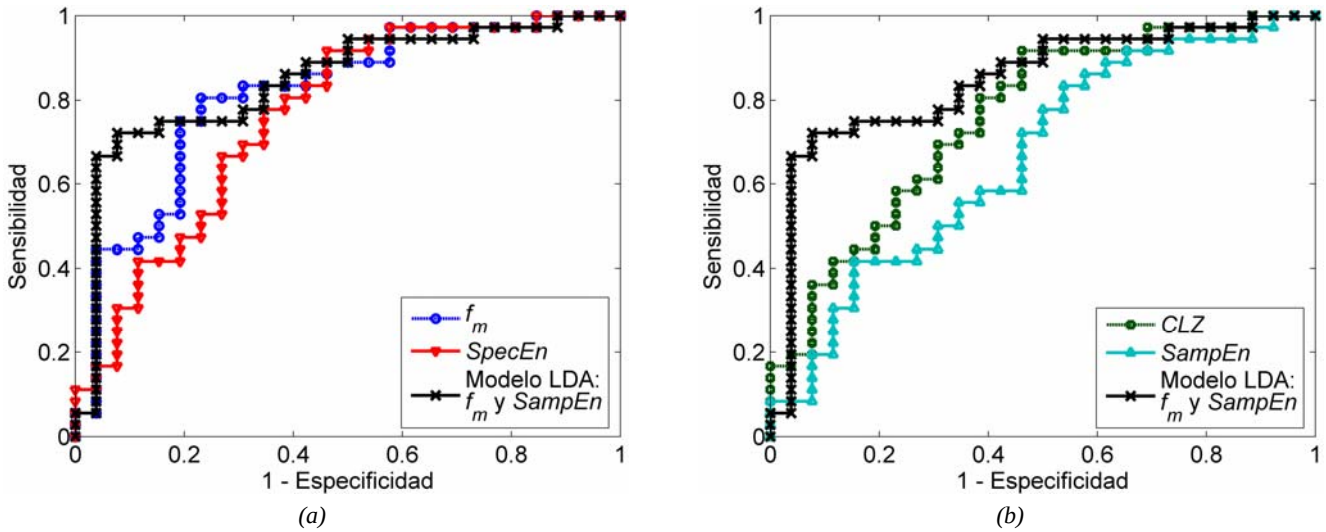
	AROC	Precisión	Sensibilidad	Especificidad
f_m	0.813	77.4%	83.3%	69.2%
SpecEn	0.761	62.9%	55.6%	73.1%
CLZ	0.757	66.1%	61.1%	73.1%
SampEn	0.663	59.7%	58.3%	61.5%
Modelo LDA	0.845	72.6%	75.0%	69.2%

Tabla 1. *Valores de AROC, precisión, sensibilidad y especificidad obtenidos para cada método y para el modelo construido a partir de la selección de variables con LDA.*

Además de este análisis individualizado de la f_m, *SpecEn*, *CLZ* y *SampEn*, estos resultados se introdujeron en un LDA con inclusión de variables por pasos para construir automáticamente un modelo que optimizase la diferenciación entre pacientes con la EA y sujetos de control. La primera variable seleccionada en el modelo fue la f_m, ya que proporcionaba individualmente la mejor separación entre poblaciones. A continuación, la *SampEn* se introdujo en el mismo puesto que ofrecía una mayor capacidad discriminatoria que *SpecEn* o *CLZ* cuando se empleaba conjuntamente con f_m. Finalmente, *SpecEn* y *CLZ* se dejaron fuera del modelo LDA debido a que no tenían información adicional útil para la clasificación. La variable resultante del modelo LDA (Y) se calcula como:

$$Y = 0.5917 \cdot f_m - 5.0062 \cdot SampEn - 0.1204. \quad (3)$$

Los resultados de precisión, sensibilidad, especificidad y AROC obtenidos con este modelo basado en el LDA se muestran en las Tabla 1. Asimismo, la correspondiente curva ROC se representa en la Figura 1. Cabe destacar que este modelo proporciona una precisión menor 72.6% que la alcanzada por la f_m (77.4%). Sin embargo, el AROC asociada al modelo LDA es mayor (0.845) que aquella de la f_m (0.813), sugiriendo que la combinación de f_m y *SampEn* es más robusta en la clasificación de los sujetos que el empleo aislado de un único método. Esto se debe a que el modelo LDA maximiza la diferencia entre



(a) *(b)*

Figura 1. *Curvas ROC para cada variable y para el modelo LDA basado en la f_m y la SampEn. (a) Métodos espectrales (f_m y SpecEn) y modelo LDA. (b) Métodos no lineales (CLZ y SampEn) y modelo LDA.*

los valores medios de cada grupo a la vez que minimiza la varianza con respecto a estas medias, por lo que el AROC del modelo LDA aumenta. Además, debe considerarse que el AROC depende de la separación entre grupos que es posible lograr para todos los posibles umbrales de diferenciación, no sólo de la clasificación alcanzada en el punto de mayor precisión.

5. Discusión y conclusiones

Se han analizado registros de MEG de 36 pacientes con la EA y 26 sujetos de control con dos métodos espectrales (f_m y *SpecEn*) y dos técnicas no lineales (*CLZ* y *SampEn*). Nuestros resultados indican que la EA se caracteriza por provocar una actividad magnética cerebral más lenta, más regular y menos compleja que aquella registrada en sujetos de control, con diferencias significativas para la f_m, *SpecEn* y *CLZ*. Alteraciones similares a éstas han sido encontradas con anterioridad en señales de EEG y MEG de pacientes con la EA [3, 4, 6 – 11, 13].

Análisis previos del EEG en la EA han mostrado que el uso conjunto de técnicas espectrales y no lineales puede mejorar la clasificación de los pacientes [12]. Se ha encontrado también que una medida no lineal de sincronización complementa la información de un análisis espectral de potencia [11]. Los resultados de este trabajo muestran que la f_m y la *SampEn* son medidas complementarias para clasificar el MEG de los pacientes de EA. A pesar de que el modelo LDA basado en estas variables proporcionó una menor precisión que el uso individual de la f_m, el AROC del modelo fue mayor. Esto indica que los grupos están más separados en este último caso, y que la clasificación es más robusta. Este resultado confirma un estudio previo en el que se encontró que el uso conjunto de la f_m y la *ApEn*, mejora la clasificación de las señales de MEG de pacientes con la EA [13]. Cabe destacar que las diferencias entre los resultados de este trabajo y [13] se deben a que el número de sujetos incluidos en este estudio es mayor que la cantidad de individuos participantes en [13], por lo que los resultados de ambos trabajos no son directamente comparables. Además, se decidió sustituir el método de la *ApEn* por la *SampEn* debido a las ventajas teóricas de este último [17].

En resumen, este trabajo muestra que los análisis espectrales y no lineales de la señal de MEG ofrecen información complementaria para diferenciar pacientes con la EA de sujetos de control. Estos resultados concuerdan con estudios previos [11 – 13]. No obstante, debe tenerse en cuenta que nuestro estudio está limitado por el tamaño de la base datos analizada.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos de investigación VA108A06 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León.

Referencias

[1] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*, vol. 368, sup. 9533, 2006, pp. 387-403.

[2] Cummings JL. Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, vol. 351, sup. 1, 2004, pp. 56-67.

[3] Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, sup. 7, 2004, pp. 1490-505.

[4] Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, sup. 10, 2005, pp. 2266-301.

[5] Hari R. Magnetoencephalography in clinical neurophysiological assessment of human cortical functions. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 5ª ed, Niedermeyer E, Lopes da Silva F. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp. 1165-97.

[6] Poza J, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, García M. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Medical Engineering and Physics*, vol. 29, sup. 10, 2007, pp. 1073-83.

[7] Fernández A, Hornero R, Mayo A, Poza J, Gil-Gregorio P, Ortiz T. MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, no. 2, pp 306-14, 2006.

[8] van Cappellen van Walsum A-M, Pijnenburg YAL, Berendse HW, van Dijk BW, Know DL, Scheltens Ph, Stam CJ. A neural complexity measure applied to MEG data in Alzheimer's disease. *Clinical Neurphysiology*, vol. 114, sup. 6, 2003, pp. 1034-40.

[9] Gómez C, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, López M. Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients. *Medical Engineering and Physics*, vol. 28, sup. 9, 2006, pp. 851-9.

[10] Abásolo D, Hornero R, Espino P, Álvarez D, Poza J. Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Physiological Measurement*, vol. 27, sup. 3, 2006, pp. 241-53.

[11] Czigler B, Csikós D, Hidasi Z, Gaál ZA, Csibri É, Kiss É, Salacz P, Molnár M. Quantitative EEG in early Alzheimer's disease patients – Power spectrum and complexity features. *International Journal of Psychophysiology*, vol. 68, sup. 1, 2008, pp. 75-80.

[12] Pritchard WS, Duke DW, Coburn KL, Moore NC, Tucker KA, Jann MW, Hostetler RM. EEG-based neural-net predictive classification of Alzheimer's disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, vol. 91, sup. 2, 1994, 118-30.

[13] Hornero R, Escudero J, Fernández A, Poza J, Gómez C. Spectral and non-linear analyses of MEG background activity in patients with Alzheimer's disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, sup. 6, 2008, pp. 1658-65.

[14] Sleigh JW, Steyn-Ross DA, Grant C, Ludbrook G. Cortical entropy changes with general anaesthesia: theory and experiment. *Physiological Measurement*, vol. 25, sup. 4, 2004, pp. 921-34.

[15] Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 22, sup. 1, 1976, pp. 75-81.

[16] Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 88, sup. 6, 1991, pp. 2297-301.

[17] Richman JS, Moorman JR. Physiological Time-series Analysis using Approximate Entropy and Sample Entropy. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 278, sup. 6, 2000, pp. H2039-49.

Análisis de la actividad MEG espontánea en la enfermedad de Alzheimer mediante la turbulencia *wavelet*

J. Poza Crespo[1], R. Hornero Sánchez[1], D. Abásolo Baz[1], A. Fernández Lucas[2], M. García Gadañón[1]

[1] Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {jespoz,robhor,danaba,margar}@tel.uva.es

[2] Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España, aferlucas@med.ucm.es

Resumen

En este estudio se ha estudiado la capacidad de la turbulencia wavelet (TW) para discriminar entre los ritmos magnetoencefalográficos (MEG) espontáneos de 20 enfermos de Alzheimer (EA) y 21 controles. La TW se calculó a partir de la descomposición proporcionada por la transformada wavelet discreta. Para obtener conclusiones espaciales precisas, la TW de los 148 sensores se promedió en cinco zonas cerebrales. Los resultados obtenidos revelaron que la TW obtenía valores significativamente mayores ($p < 0.05$) para los enfermos que para los controles en todas las zonas. Asimismo, se observó que los pacientes con EA mostraban una variabilidad ligeramente superior en la evolución de la TW que los controles. Estos resultados sugieren que la EA lleva asociada una disminución significativa de la irregularidad en la actividad MEG base, en términos de una mayor relación en su contenido espectral. Además, la variabilidad de la TW puede aportar información complementaria a los valores medios, por lo que puede ser útil para incrementar la precisión diagnóstica en la EA.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más común en el mundo occidental, donde representa entre el 50% y el 60% de todos los casos diagnosticados [1]. A este hecho hay que añadir que su diagnóstico es complejo. Típicamente, se realiza en base a las recomendaciones del *Nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) [2]. Se lleva a cabo un estudio del historial médico del paciente y se realizan exámenes físicos, psiquiátricos y neurológicos, que se complementan con pruebas de neuroimagen [3]. No obstante, la precisión es relativamente baja, con una sensibilidad de un 81% y una especificidad del 70%, aproximadamente. La confirmación definitiva sólo se puede realizar tras analizar muestras cerebrales [3].

A pesar de este hecho, es recomendable realizar una identificación precoz y precisa. Los tratamientos actuales son más efectivos si se empiezan a administrar en las fases iniciales de la enfermedad [4]. Asimismo, un diagnóstico temprano es importante en el caso de intervenciones no-farmacológicas, ya que permite desarrollar estrategias para paliar los efectos de la EA [5]. Por lo tanto, se puede concluir que es necesario buscar nuevos marcadores. En este sentido, el análisis de la actividad electroencefalográfica (EEG) y magnetoencefalográfica (MEG) puede ser útil. La EA es una demencia cortical, por lo tanto es razonable suponer que estos registros reflejen los déficits anatómicos y funcionales producidos en la corteza cerebral.

Las señales EEG y MEG son generadas por las oscilaciones sincronizadas de las neuronas piramidales. Sin embargo, reflejan características ligeramente diferentes [6]. La actividad EEG de superficie se ve mucho más distorsionada por las conductividades del cráneo y del cuero cabelludo que los ritmos MEG [7]. Además, las estructuras extracerebrales producen un filtrado de las componentes de alta frecuencia [8]. De esta manera, es razonable plantear la hipótesis según la cual las señales MEG pueden proporcionar una visión más precisa de la actividad funcional de la corteza cerebral [8].

Se han detectado algunas alteraciones en la actividad EEG y MEG en pacientes con EA moderada y severa [9],[10]. Mientras que los patrones EEG han sido ampliamente analizados [9],[10], sólo unos pocos estudios se han centrado en los registros MEG [10]. Los estudios con señales MEG han revelado que la EA produce una lentificación de los ritmos cerebrales, tras aplicar diversos parámetros espectrales [11]–[14]. También se ha descrito una pérdida de irregularidad [14]–[16] y de complejidad [17]. Estudios que analizaron las conexiones funcionales han encontrado una pérdida de coherencia [11] y un descenso del nivel de sincronización en determinadas bandas de frecuencia [10]. De manera similar, se ha encontrado que la EA está caracterizada por alteraciones específicas en las interacciones neuronales de corta y larga distancia en varias bandas de frecuencia [18].

Los métodos anteriores no suelen tener en cuenta la evolución temporal de los parámetros. No obstante, los registros de la actividad electromagnética cerebral no son estacionarios [19]. Por lo tanto, puede ser adecuado utilizar esquemas que permitan evaluar su evolución temporal. En este sentido, en el presente estudio se ha analizado la capacidad de un parámetro basado en la transformada *wavelet* discreta (DWT) para caracterizar los ritmos MEG en la EA. Inicialmente, se calculó la DWT en varias ventanas temporales para obtener una evolución temporal del espectro *wavelet* de los registros MEG. A partir del mismo se evaluó la turbulencia *wavelet* (*TW*) para analizar el grado de similitud de los espectros *wavelet* adyacentes y obtener una medida indirecta de la irregularidad de las señales MEG.

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos y registros MEG

En el estudio participaron 20 pacientes (7 hombres y 13 mujeres, edad = 73.1 ± 8.7 años, media ± desviación estándar DE) de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Madrid y 21 voluntarios sin problemas cognitivos (9 hombres y 12 mujeres, edad = 70.3 ± 7.1 años, media ± DE). Todos los enfermos cumplían los criterios de EA probable de la NINCDS-ADRDA [2]. Su déficit cognitivo se evaluó con el test *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Los enfermos alcanzaron una puntuación media de 17.9 ± 3.9, mientras que los controles obtuvieron una puntuación de 29.1 ± 1.0. No se observaron diferencias significativas en la edad media de ambos grupos ($p > 0.05$, test U de Mann-Whitney). Asimismo, los enfermos de Alzheimer y los controles no estaban tomando ningún tipo de medicación que pudiera afectar al sistema nervioso central. Finalmente, es de notar que todos los controles y los cuidadores de los enfermos dieron su consentimiento para participar en el estudio, que fue aprobado por el comité ético del centro.

De los 41 sujetos se registraron 5 minutos de actividad MEG espontánea. Para ello se empleó un magnetómetro de 148 canales (MAGNES 2500 WH, 4D Neuroimaging) situado en una sala aislada magnéticamente del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Los registros MEG se adquirieron a 678.54 Hz, con los sujetos relajados, despiertos y con los ojos cerrados. Inicialmente, se aplicó un filtro *hardware* entre 0.1 y 200 Hz, así como un filtro de ranura a 50 Hz para eliminar la interferencia de la red eléctrica. Cada registro se procesó con un filtro anti-solapamiento y se submuestreó por un factor 4 para reducir la longitud de la señal. A continuación, se seleccionaron una media de 26.4 ± 5.5 segmentos de 10 s libres de artefactos por canal y sujeto. Antes de realizar la descomposición *wavelet*, cada señal MEG se procesó con un filtro *software* entre 0.5 y 70 Hz.

2.2. Definición de la turbulencia *wavelet*

Los registros de la actividad electromagnética cerebral no son estacionarios [19]. Para poder caracterizarlos de manera precisa, es necesario emplear técnicas de análisis que sean capaces de reflejar la evolución temporal de sus propiedades. En este sentido, las señales MEG se han analizado mediante la DWT. Ésta es una técnica de análisis tiempo-frecuencia o tiempo-escala que permite analizar la variación temporal de los parámetros. La DWT proporciona una representación no redundante de la señal. Sus valores son los coeficientes de la serie *wavelet*, que representan la señal de una forma sencilla y permiten realizar una estimación directa de la potencia en cada nivel de descomposición [20]. Una ventaja respecto a otras técnicas de análisis tiempo-frecuencia, como la transformada corta de Fourier, consiste en que la DWT proporciona simultáneamente buena resolución temporal a altas frecuencias y buena resolución en frecuencia con registros de larga duración [20].

Para calcular la *TW*, inicialmente cada señal MEG de 10s (M=1696 muestras), se dividió en segmentos sin solapamiento de 0.5 s (L=84 muestras). En cada intervalo temporal, i (i=1,…, N_T, con N_T=M/L), se calculó la DWT hasta nivel 5 con una función *wavelet* madre Daubechies de orden 4. De esta manera, se aseguró que en el último nivel de descomposición había por lo menos un coeficiente. Si se denomina $x[n]$ (n = 0,…, M-1) a la señal original, la expansión *wavelet* que proporciona la DWT hasta el máximo nivel de descomposición, J=$log_2(L)$, será,

$$x[n] = \sum_{j=1}^{J} \sum_{k=0}^{\frac{L}{2^j}-1} C^{(i)}[j,k] \cdot \psi_{j,k}[n] + \sum_{k=0}^{\frac{L}{2^j}-1} C^{(i)}[J+1,k] \cdot \varphi_{J,k}[n] \quad , i = 1,\ldots,N_T \tag{1}$$

Donde $\psi_{j,k}[n]$ es la función *wavelet* asociada a los coeficientes *wavelet* de detalle de nivel j ($C^{(i)}[j,k]$, j=1,…,J) y $\varphi_{J,k}[n]$ es la función de escalado asociada a los coeficientes *wavelet* de aproximación de nivel J ($C^{(i)}[J+1,k]$).

Para estudiar cómo se distribuye la potencia en el plano tiempo-escala, se calculó el espectro *wavelet* , también denominado *varianza wavelet* [21]. Básicamente, constituye una descomposición de la potencia de la señal en componentes aditivas que representan la contribución de cada una de las escalas [21].

$$S^{(i)}[j] = \frac{1}{L - 2^j \cdot L'_j} \cdot \sum_{k=L'_j}^{\frac{L}{2^j}-1} \left| C^{(i)}[j,k] \right|^2, \quad j = 1,\ldots,J+1; \quad i = 1,\ldots,N_T \, . \tag{2}$$

Con $L'_j = \lceil (L'-2)\cdot(1-1/2^j) \rceil$, donde L' es la longitud del filtro *wavelet* y $\lceil x \rceil$ representa el entero más pequeño mayor o igual que x. La magnitud anterior se normalizó en cada intervalo temporal para obtener un espectro *wavelet* normalizado.

$$S_n^{(i)}[j] = \frac{S^{(i)}[j]}{\sum_{j=1}^{J+1} S^{(i)}[j]}, \quad j = 1,\ldots,J+1; \quad i = 1,\ldots,N_T \, . \tag{3}$$

$S_n^{(i)}[j]$ define una distribución de probabilidad, cuya evolución temporal viene dada en N_T instantes. A partir de este parámetro es posible aplicar diversos métodos para analizar la irregularidad de las señales MEG de manera indirecta [16]. En este sentido, a partir del espectro *wavelet* calculado se estimó la *TW*. Este parámetro permite cuantificar los cambios en el contenido espectral de una señal a lo largo del tiempo [22]. Su cálculo se basa en evaluar el espectro *wavelet* en el plano tiempo-escala. A continuación, se comparan los espectros *wavelet* adyacentes mediante el coeficiente de correlación [22].

$$TW^{(i)} = \rho\left[S_n^{(i)}[j], S_n^{(i+1)}[j]\right], \quad i = 1,\ldots,N_T - 1 \, , \tag{4}$$

$\rho[\cdot]$ denota la operación del cálculo del coeficiente de correlación. Típicamente, la definición de la turbulencia espectral se ha basado en al medida del coeficiente de correlación de Pearson [22]. No obstante, si los espectros de potencia no se ajustan a una distribución normal, puede que sea más conveniente aplicar otras correlaciones no paramétricas.

Por último, para resumir la evolución de la *TW* se calcularon el promedio temporal, <*TW*>, y la desviación estándar, DE[*TW*] de la serie temporal obtenida con los coeficientes. <*TW*> representa el nivel medio de similitud en el contenido espectral de ventanas consecutivas. Por otro lado, DE[*TW*] es un indicador de la variabilidad de la *TW* en torno al valor medio [22].

Todos los cálculos fueron realizados con el paquete *software* Matlab (versión 7.0; Mathworks, Natick, MA).

2.3. Análisis estadístico

Inicialmente, se estudió la distribución de los datos. Tras el análisis descriptivo, los valores modificados con una transformación logarítmica cumplieron las suposiciones paramétricas. A continuación, se analizó la significación estadística de la *TW* promediada en cinco zonas, que aparecen en la Figura1, mediante un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad (α=0.05). Finalmente, se estudió la capacidad de clasificación de la *TW* mediante un análisis discriminante lineal con validación cruzada dejando uno fuera.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el *software* SPSS (versión 14.0; SPSS Inc, Chicago, Ill).

3. Resultados y discusión

Se calculó el espectro *wavelet* de los segmentos de 10 s, tomando ventanas de 0.5 en cada uno de los 148 sensores. A partir de los espectros se calculó la evolución temporal de la *TW* en cada canal, que se promedió en cinco zonas cerebrales. En cada zona, se estimaron la <*TW*> y la DE[*TW*]. La significación estadística se evaluó mediante análisis ANOVA univariantes con contrastes sin el efecto de la edad, mientras que la capacidad de clasificación se estudió con un análisis discriminante lineal con validación cruzada dejando uno fuera.

La Tabla 1 recoge los valores medios y las desviaciones estándar de la *TW* para cada grupo, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación correspondientes. Se aprecia como los enfermos muestran unos valores significativamente mayores que los controles en todas las zonas ($p < 0.05$). Este resultado indica que el contenido del espectro *wavelet* de los enfermos sufre menos cambios que el de los controles y, por lo tanto, los pacientes con EA sufren un aumento significativo en la regularidad de su actividad MEG. Las diferencias son más acusadas en las zonas posterior y lateral derecha, lo cual coincide con la pérdida de irregularidad observada con varias entropías espectrales tras analizar la actividad MEG espontánea de pacientes con EA [16]. Asimismo, se ha indicado una disminución global de la irregularidad de los ritmos MEG en la EA en estudios que aplicaron la entropía espectral [14] y parámetros no lineales [15],[23].

En relación a los estadísticos de clasificación, la *TW* en la zona lateral derecha es la que obtiene la máxima precisión del 85.4% (70.0% sensibilidad, 100.0% especificidad). Para analizar si se podía aprovechar la variabilidad del parámetro para aumentar la precisión, se construyó un modelo discriminante no sólo con <*TW*>, sino también

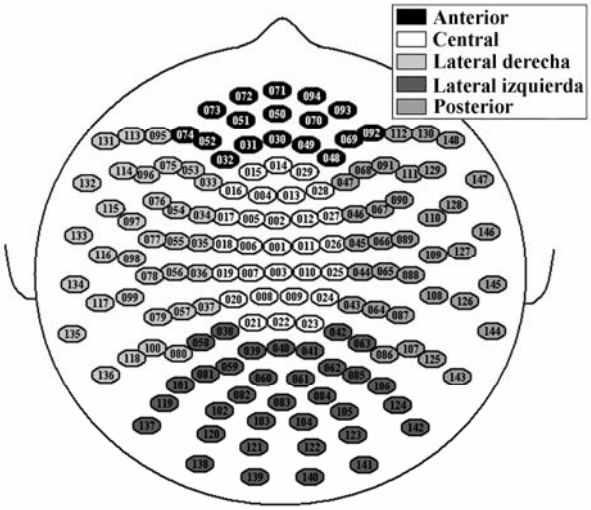


Figura 1.*Diagrama con los sensores MEG agrupados en 5 zonas: anterior, central, lateral derecha, lateral izquierda y posterior*

con DE[*TW*]. De esta manera, se pudo aprovechar la mayor variabilidad en la evolución de la *TW* que presentaban los pacientes para aumentar la precisión un 9.7% en la zona central (70.7% precisión, 65.0% sensibilidad, 76.2% especificidad). La combinación de diferentes características para aumentar la precisión a la hora de caracterizar la actividad MEG espontánea en la EA se ha analizado en un estudio reciente [23]. Se comprobó que al generar un modelo discriminante con parámetros lineales (frecuencia mediana) y no lineales (entropía aproximada) la precisión en la clasificación aumentaba un 4.9% (80.5% precisión, 80.0% sensibilidad, 81.0% especificidad), respecto a lo que conseguían los parámetros individualmente. Una ventaja de nuestro método consiste en que tiene en cuenta tanto las características temporales como las espectrales de las señales MEG. Por lo tanto, es posible obtener una descripción alternativa de la dinámica cerebral en la EA, así como una estimación más precisa de los parámetros.

Finalmente, es de notar que este estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, aunque la población estudiada es suficiente para obtener conclusiones sobre el potencial del método, habría que aumentar la base de datos para que fueran más generales, incluyendo sujetos que sufrieran de otras enfermedades neurodegenerativas. También sería conveniente realizar un análisis sobre las fuentes que han generado la actividad MEG analizada, para identificar de manera precisa las regiones anatómicas del cerebro implicadas en las alteraciones descritas. Asimismo, sería interesante utilizar otro tipo de funciones madre *wavelet* y esquemas de análisis tiempo-frecuencia.

4. Conclusiones

El presente trabajo describe la aplicación de un parámetro basado en la DWT, la *TW*, para caracterizar la actividad MEG espontánea de enfermos de Alzheimer y sujetos de control. Los resultados indican que la EA lleva asociada una pérdida significativa en la irregularidad de la actividad MEG espontánea, en términos de un contenido del espectro *wavelet* más regular. Asimismo, la

Zona	Controles (Media ± DE)	Enfermos de Alzheimer (Media ± DE)	Análisis estadístico *p*-valores	Análisis de clasificación Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión (%)
Anterior	0.483 ± 0.094	0.630 ± 0.122	0.0008323	70.0	95.2	82.9
Central	0.451 ± 0.073	0.524 ± 0.119	0.0340904	45.0	76.2	61.0
Lateral derecha	0.453 ± 0.042	0.568 ± 0.116	0.0007317	70.0	100.0	85.4
Lateral izquierda	0.470 ± 0.047	0.583 ± 0.120	0.0012268	60.0	90.5	75.6
Posterior	0.441 ± 0.049	0.561 ± 0.108	0.0001237	70.0	81.0	75.6

Tabla 1. *Valores de <TW> para cada grupo promediados en cada región, junto con los p-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.*

variabilidad de la *TW* para los enfermos de Alzheimer fue mayor que para los controles, lo que se pudo aprovechar para aumentar la precisión en la clasificación. El uso de técnicas de análisis tiempo-frecuencia es adecuado para caracterizar la dinámica de registros no estacionarios, como el MEG, ya que la variabilidad de los parámetros puede ofrecer información complementaria a la que proporciona la media temporal.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el proyecto de investigación VA108A06 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León.

Referencias

[1] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *The Lancet*, vol 368, 2006, pp 387–403.

[2] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, vol 34, 1984, pp 939–44.

[3] Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Millar B, Stevens JC. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, vol 56, 2001, pp 1143–53.

[4] Cummings JL. Drug therapy in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, vol 351, 2004, pp 56–67.

[5] Aupperle PM. Navigating patients and caregivers through the course of Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol 67, 2006, pp 8–14.

[6] Rampp S, Stefan H. On the opposition of EEG and MEG. *Clinical Neurophysiology*, vol 118, 2007, pp 1658–9.

[7] Hari R. *Magnetoencephalography in clinical neurophysiological assessment of human cortical functions*. En: Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 5ª edn (eds, Niedermeyer E, Lopes da Silva F), pp 1165–1197, Lippincontt Williams & Wilkins, 2005.

[8] Nunez PL, Wingeier BM, Silberstein RB. Spatial-Temporal structures of human alpha rhythms: Microcurrents sources, multiscale elements, and global binding of local networks. *Human Brain Mapping*, vol 13, 2001, pp 125–64.

[9] Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, vol 115, 2004, pp 1490–505.

[10] Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiology*, vol 116, 2005, pp 2266–301.

[11] Berendse HW, Verbunt JPA, Scheltens Ph, van Dijk BW, Jonkman EJ. Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study. *Clinical Neurophysiology*, vol 111, 2000, pp 604–12.

[12] Fernández A, Hornero R, Mayo A, Poza J, Gil-Gregorio P, Ortiz T. MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, vol 117, 2006, pp 306–14.

[13] Osipova D, Ahveninen J, Jensen O, Ylikoski A, Pekkonen E. Altered generation of spontaneous oscillations in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, vol 27, 2005, pp 835–41.

[14] Poza J, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, García M. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Medical Engineering and Physics*, vol 29, 2007, pp 1073–83.

[15] Gómez C, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, Escudero J. Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients with auto mutual information. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol 87, 2007, pp 239–47.

[16] Poza J, Hornero R, Escudero J, Fernández A, Sánchez CI. Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies. *Annals of Biomedical Engineering*, vol 36, 2008, pp 141–52.

[17] van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg YAL, Berendse HW, van Dijk BW, Knol DL, Scheltens Ph, Stam CJ. A neural complexity measure applied to MEG data in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, vol 114, 2003, pp 1034–40.

[18] Stam CJ, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JP, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P. Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, vol 32, 2006, pp 1335–44.

[19] Blanco S, García H, Quiroga RQ, Romanelli L, Rosso OA. Stationarity of the EEG series. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol 14, 1995 pp 395–9.

[20] Figliola A, Serrano E. Analysis of Physiological Time Series Using Wavelet Transforms. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol 16, 1997, pp 74-9.

[21] Percival DB, Walden AT. Wavelet methods for time series analysis. Cambridge University Press, 2000.

[22] Barbosa PRB, de Souza Bomfim A, Barbosa EC, Ginebra P, Cardoso Boghossian SH, Destro C, Nadal J. Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram of the the atrial activation as predictor of recurrence of idiopathic and persistent atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, vol 107, 2006, pp 307–16.

[23] Hornero R, Escudero J, Fernández A, Poza J, Gómez C. Spectral and non-linear analyses of MEG Background activity in patients with Alzheimer's disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 55, 2008, pp 1658–65.

Detección de los puntos de unión de los factores de transcripción mediante la medida de la entropía de Rényi.

J. Maynou[1,2], M. Vallverdú[1,2], F. Clarià[3], A. Perera[1,2], P. Caminal[1,2].

[1] Dep. ESAII, Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica, Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona, España.

{joan.maynou, montserrat.vallverdu, alexandre.perera, pere.caminal}@upc.edu

[2]CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

[3] Dep. Informática y Ingeniería Industrial, Universidad de Lleida, Lleida, España.

Claria@eup.udll.es

Resumen

En el mecanismo de síntesis de una proteína, la transcripción del ADN en ARN mensajero se inicia con la unión de los factores de transcripción con el promotor. En este trabajo, se propone un método de detección de los puntos de unión a un factor de transcripción (TFBS) mediante una medida de incertidumbre paramétrica (entropía de Rényi). Ésta se realiza a partir de la estimación de la probabilidad de aparición de cada símbolo, sin hacer ningún tipo de representación numérica de los nucleótidos. Se obtienen valores indicadores de la efectividad del método en forma de curvas ROC mostrando detección de ABF1 y ROX1 tanto para secuencias aleatorias como para secuencias reales, correspondientes al cromosoma I y XVI, del organismo Saccharomyces cerevisiae.

1. Motivación

La genética molecular establece que la información contenida en un gen puede originar una proteína mediante los procesos de transcripción y traducción. La transcripción es el proceso de transmisión de información genética, inicialmente en forma de ácido desoxirribonucleico ADN, a ácido ribonucleico mensajero ARNm. Este proceso empieza mediante la unión del enzima ARN polimerasa y los factores de transcripción a la secuencia de nucleótidos donde se encuentra la señalización para iniciar la transcripción, comúnmente llamada promotor. Una vez unidas las diferentes moléculas con el promotor, se inicia la copia de una de las cadenas de ADN a ARNm. En células eucariotas, la transcripción y la traducción no se encuentran directamente acopladas a consecuencia de la membrana nuclear que separa los dos procesos. Por esta razón, el ARNm sufre de modificaciones a fin de permitir su salida del núcleo. Una vez procesado, el ARNm se traduce a una secuencia de aminoácidos formando un polipéptido, siendo este proceso conocido como traducción. Estos polipéptidos o proteínas son los que constituyen las proteínas estructurales y los enzimas que controlan los procesos metabólicos de las células [1-2]. Un mismo factor de transcripción se puede unir a diferentes puntos de unión. Todas estas secuencias pueden ser diferentes entre sí. Por tanto, a consecuencia de la variabilidad intrínseca de las secuencias correspondientes a los puntos de unión, es difícil intentar establecer una única secuencia o secuencia *consensus* [3]. Por este motivo, cualquier método de detección de los puntos de unión dentro de una secuencia de ADN, debe tener en cuenta la variabilidad de estos.

La existencia de esta variabilidad en las secuencias dificulta su detección y ha originado varios esfuerzos de investigación. En el campo de detección de patrones en biosecuencias, se han propuesto diferentes métodos probabilísticos, determinísticos y numéricos [4]. Los métodos probabilísticos con puntuación de pesos se fundamentan con la teoría de la probabilidad y se caracterizan por la necesidad de ser entrenados para poder inferir en el descubrimiento de patrones. Dentro de este método, el modelo más representativo corresponde a Position Weight Matrix (PWM). PWM se fundamenta en la probabilidad de aparición de cada símbolo en una posición concreta de un conjunto de entrenamiento, asumiendo independencia entre posiciones. Otros modelos asumen dependencia entre posiciones del punto de unión, Modelos Ocultos de Markov (HMM), y modelos basados en redes neuronales [5], [6], [7], [8]. Los métodos deterministicos se basan en el ajuste de un determinada secuencia a un patrón determinado [9], [10]. Otros métodos utilizan modelos multivariantes e información adicional al conjunto e incluso modelos dependientes del contexto [11]. La teoría de la información ha sido usada ampliamente en genética para visualizar la información contenida en un conjunto de secuencias de ADN, ARN, o secuencias de proteínas mediante el análisis de la frecuencia de las subunidades químicas que conforman las secuencias [12], [13], [14].

El objetivo de este trabajo es detectar los puntos de unión de los factores de transcripción mediante una medida basada en una entropía paramétrica. Esta medida se realiza de forma diferencial a partir del conocimiento a priori de un conjunto de puntos de unión y evitando una representación numérica de los nucleótidos.

2. Materiales y Métodos

A partir de un conjunto de entrenamiento, siendo este una matriz de secuencias alineadas donde existe evidencia de unión, se obtienen nuevos TFBS en una secuencia estudio, mediante la información del sistema asociada a la incertidumbre de la medida. A partir de la información contenida en dicha matriz, se realiza una medida del orden [15] dentro de una posición concreta. Se realiza la

hipótesis que cualquier secuencia nueva que se añada a la matriz de entrenamiento provocará una variación del orden del sistema. Si la secuencia problema corresponde a una secuencia aleatoria, aumentará el desorden en el sistema mientras que si la secuencia corresponde a un punto de unión, el sistema no se desordenará de forma significativa.

La medida de la incertidumbre, y consecuentemente la medida del orden, depende del tipo de funcional que se considere para medirlas. En este trabajo, proponemos la medida de incertidumbre mediante la entropía de Rényi. Al ser ésta una medida paramétrica de la incertidumbre, se extrae información adicional de la matriz de entrenamiento. Permitiendo construir un detector, la sensibilidad del cual, podrá ser modulada mediante el parámetro asociado a la incertidumbre.

2.1. Base de datos

Los resultados presentes en este trabajo provienen de un conjunto de secuencias de nucleótidos alineadas correspondientes al organismo *Saccharomyces cerevisiae.* Se caracteriza por ser el primer organismo eucariota que se tiene todo su genoma secuenciado. Tiene alrededor de dieciséis millones nucleótidos, distribuidos en dieciséis cromosomas. En este trabajo, se ha considerado los puntos de unión reconocidos por las moléculas ROX1 y ABF1, tal y como se describe en la tabla 1, correspondientes a los cromosomas I y XVI. La longitud de los cuales es de 948062 y 230208 nucleótidos Las secuencias correspondientes a los puntos de unión se han obtenido de la base de datos TRANSFAC, http://www.gen-regulation.com/pub/databases.html, mediante una librería en R automática y remota para la extracción de secuencias de ADN. Finalmente, estas secuencias se alinean mediante MUSCLE [16], a fin de obtener los diferentes nucleótidos involucrados en cada posición.

ORGANISMO	RECONOCEDOR	BASES	SECUENCIAS ALINEADAS
S. cerevisiae	ROX1	12	20
S. cerevisiae	ABF1	37	22

Tabla 1*: Reconocedores con el correspondiente número de bases y secuencias alineadas*

2.2. Entropía de Rényi

La medida del desorden de un sistema se puede realizar mediante la medida de la entropía de Rényi. La entropía de Rényi [17] se considera una generalización de la entropía de Shannon. Dada una variable aleatoria x con N estados posibles (x_1, x_2,…,x_N) con una probabilidad por estado i dada por p_i, la entropía de Rényi se define como,

$$H_q = \frac{1}{1-q}\log_2\left(\sum_{i=1}^{N} p_i^q\right) \quad (1)$$

Donde q es real positivo y diferente a 1, definido como el orden de la entropía de Rényi. Por un conjunto de estados equiprobables $p_i = 1/N$, se obtiene el valor máximo de la entropía Rényi. Al contrario sucede cuando un estado tiene probabilidad 1, tal como se define la incertidumbre, la entropía de Rényi es igual a 0. La entropía de Rényi converge a la entropía de Shannon en el límite $q \rightarrow 1$. A partir de la medida de la entropía se define la redundancia normalizada, R, como la medida del orden en un determinado sistema.

$$R = 1 - \frac{H}{H\big|_{\max}} \quad (2)$$

La redundancia se normaliza respecto a la entropía máxima. Si el orden del sistema aumenta, la redundancia aumenta. Si aumenta el desorden, disminuye la redundancia. Para un conjunto de secuencias alineadas, la medida de la redundancia, Shannon o Rényi, dado una PWM concreta, proporciona información sobre la complejidad de la distribución de los nucleótidos en la secuencia conservada.

2.3. Detección de los TFBS

A partir de las matrices de entrenamiento, se realiza una medida del orden en las diferentes posiciones del punto de unión mediante la entropía de Rényi, [18]. Los valores de la redundancia para posiciones muy variables toman valores cercanos a cero. Para posiciones muy ordenadas, la redundancia toma valores cercanos a la unidad.

Mediante este principio, el algoritmo desarrollado realiza una comparación entre el perfil de redundancia de la matriz de entrenamiento y el perfil de redundancia de la matriz más la secuencia de estudio. Esta comparación se realiza posición a posición, mediante el producto entre los perfiles, (3).

$$\Phi = R_{matriz} \cdot R_{[martiz\ +\ sec]} \quad (3)$$

Esta medida determina el orden del sistema cuando añadimos la secuencia de estudio. Se representa el perfil de redundancia como un vector n-dimensional, donde n corresponde al número de posiciones del punto de unión, en el espacio de redundancias, donde cada uno de los ejes corresponde a una posición el punto de unión. Para cada uno de los vectores, se calcula la 2-norma respecto al origen de coordenadas (4).

$$\left\|\vec{\phi}\right\| = \sqrt{\phi_1^2 + \ldots + \phi_i^2 + \ldots + \phi_N^2} \quad (4)$$

De esta forma cuantificamos el orden total del sistema cuando se añade una nueva secuencia. La norma correspondiente al vector de redundancias de la matriz de entrenamiento es la norma máxima para ese sistema. Cuando se añade una secuencia de estudio, la norma del vector de redundancias resultante será igual o inferior a la norma máxima. Por tanto, cuando más cerca se encuentre el valor de la norma resultante respecto a la norma correspondiente a la matriz de entrenamiento, menos desorden habrá provocado la secuencia de estudio sobre la matriz de entrenamiento. De esta forma, se tiene un índice que permite diferenciar entre una secuencia aleatoria y una secuencia correspondiente a un punto de unión.

El método desarrollado basándose en el criterio definido anteriormente, se describe a continuación:

1. Para cada posición de la matriz de entrenamiento, estimar la probabilidad de cada símbolo a partir de la frecuencia de aparición de éste. Se consideran los "missing values" mediante la esperanza de una variable discreta, $\Omega\epsilon\{A,T,C,G\}$, con las probabilidades de cada nucleótido [19].
2. A partir de las estimaciones de probabilidad por posición, calcular del perfil de redundancia y ejecutar una corrección por muestra finita [20].
3. Repetir *1* y *2* considerando ahora la matriz de entrenamiento más la secuencia de estudio.
4. Para cada uno de los perfiles de redundancia de la secuencias de estudio, calcular el producto entre los perfiles y la correspondiente norma.
5. Calcular el *p-valor* de la medida respecto a la distribución nula de la norma. Si $p<\alpha$, consideramos que la secuencia corresponde a un punto de unión.

3. Resultados

En la figura 1 se observa la variabilidad de cada posición de la matriz de redundancia del factor de transcripción de ABF1 mediante el correspondiente perfil de redundancias para diferentes *q*. Se visualiza la dependencia de los perfiles entrópicos con *q*. El parámetro de Rényi modula la amplitud y el número de posiciones de punto de unión. A medida que aumenta *q*, aumentamos el ruido en la señal de redundancias. Si disminuimos *q*, aumenta la atenuación de la misma. Por tanto, el perfil de redundancia de un factor de transcripción depende del parámetro de la entropía de Rényi, q. El *q* óptimo se obtiene asumiendo un compromiso entre el ruido que se incorpora a la señal de redundancia y la atenuación de la misma. La validación del detector se ha realizado mediante "*Leave one-out cross validation*". Cada secuencia individual se utiliza como secuencia de test de un clasificador entrenado con las N-1 secuencias restantes. Para el escenario aleatorio, la distribución nula se obtiene de testear 1000 veces una secuencia aleatoria sobre N-1 secuencias restantes, así sucesivamente para cada una de las secuencias de la matriz de entrenamiento. Para el escenario real, la distribución se obtiene de testear las N-1 secuencias restantes sobre el cromosoma, I y XVI, correspondientes al factor de transcripción, ABF1 y ROX1, del *S. cerevisiae,* figura 2.

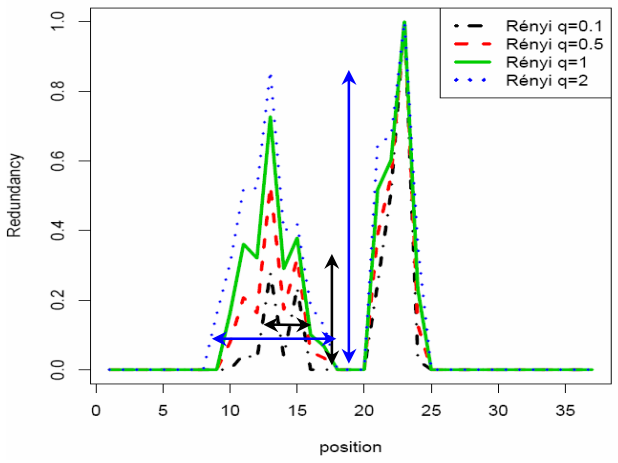


Figura 1: *perfiles de redundancia para ABF1 para diferente q.*

Se observa en la tabla 2 que el detector tiene un comportamiento diferente según el parámetro *q*. El mejor sistema de aprendizaje será aquel que produzca una mayor área por debajo de la superficie convexa, AUC, según el criterio que asumamos. Para valores pequeños de q, el número de posiciones del factor de transcripción que consideramos disminuye, pero el número de TP, *true positive,* y FP, *false positive,* aumenta. En cambio, a medida que aumentamos q, aumenta el número de posiciones y el número de FP, pero disminuye el TP. Por tanto, el parámetro *q* óptimo depende de las características del TFBS, que debe ser ajustado mediante validación cruzada.

	SINTÉTICO		REAL	
	ABF1	ROX1	ABF1	ROX1
q=0.1	0.9843	0.9992	0.9251	0.9836
q=0.5	0.9882	0.9992	0.9315	0.9833
q=1.0	0.9892	0.9988	0.9238	0.9807
q=2.0	0.9895	0.9989	0.8917	0.9773

Tabla 2*: AUC para diferentes factores de transcripción*

En general, a medida que los valores de redundancia disminuyen, la q óptima tiene que ser suficientemente grande para evitar la pérdida de información a consecuencia de la atenuación de la señal de redundancia. Todo lo contrario sucede cuando los valores de redundancia se acercan a uno, entonces la q óptima tiene que ser pequeña para atenuar aquellas posiciones más variables. Por tanto, la q óptima se corresponde al compromiso entre el ruido y la atenuación de la señal de redundancias y se obtiene ajustándola mediante validación cruzada para cada factor de transcripción.

4. Conclusión

En este trabajo se ha presentado un método de detección de puntos de ligamiento de factores de transcripción (TFBS) basado en una medida entrópica y paramétrica sobre un conjunto de TFBS de entrenamiento. En particular se ha aplicado este método sobre el organismo, *S. cerevisiae*. Los resultados sugieren que la medida propuesta extrae información adicional a la matriz de entrenamiento y mejora los resultados obtenidos en los detectores basados con la entropía de Shannon. El parámetro de Rényi, *q*, se debe ajustar para cada TFBS, mediante validación cruzada. En el proceso de optimización de *q* se obtienen las posiciones biológicamente relevantes en la secuencia de unión.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la CICYT TEC2007-63637/TCM del Ministerio de Ciencia y Tecnología, así como por el programa Ramón y Cajal del Ministerio de Educación y Ciencia. El CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina es una iniciativa del ISCIII.

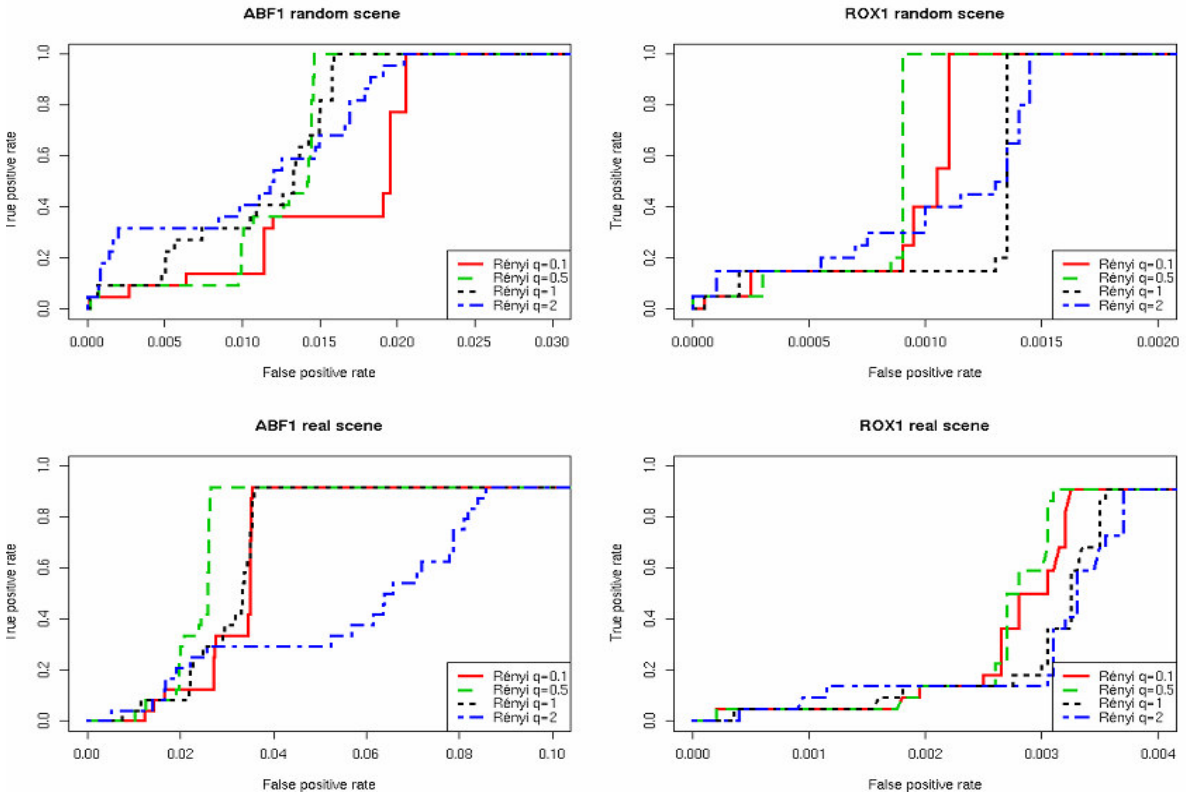


***Figura 2**: de izquierda a derecha y de arriba a abajo: ROC para ABF1 y ROC1, para un escenario sintético y real, para diferentes q*

Referencias

[1] H.J.Muller.: *The gene material as the initiator and the organizing basis of life.* Am Nat. 100 (1966)493-517.

[2] R. Mutihac, A. Cicuttin, R. C. Mutihac**:** *Entropic approach to information coding in DNA molecules*, Materials Science and Engineering, Vol 18, pp. 51-60, 2001.

[3] T. D. Schneider: *Information Content of individual Genetic Sequences,* in J. Theor. Biol. Vol. 189, pp. 427-441, 1997.

[4] Geir Sandve: *A survey of motif discovery methods in an integrated framework*. Biology Direct, 1:11, 2006.

[5] Aerts S, Van Loo P, This G, Moreau Y, de Moor B: *Computational detection of cis-regulatory modules***.** Bioinformatics 2003, 19 (Suppl 2): 115-1114.

[6] Sinha S, van Nimwegen E, Siggia ED: *A probabilistic method to detect regulatory modules.* Bioinformatics 2003, 19 (Suppl 1): i292-301.

[7] Zhou Q, Wong WH: *CisModule: de novo discovery of cis-regulatory modules by hierarchical mixture modeling***.** Proc Natl Acad Sci USA 2004, 101(33):121 14-9.

[8] R. Castelo, R. Guidó. *Splice site identification by idlBNs.*Bioinformatics 2004, 20 (Suppl I), i69-i76.

[9] Pavesi G, Mauri G, Pesole G: *An algorithm for finding signals of unknown length in DNA sequences.* Bioinformatics 2001,17(Suppl I): S207-14.

[10] Van Helden J., Rios AF, Collado-Vides J: *Discovering regulatory elements in noncoding sequences by analysis of spaced dyads*. Nucleic Acids Res 2000, 28(8):1808:8.

[11] Yunlong Liu, Matthew P Vincenti, and Hiroki Yokota: *Principal component analysis for predicting transcription-factor binding motifs from array derived data.* BMC informatics 2005, 6:276.

[12] Robert A. Gatenby, B. Roy Frieden. *Information Theory in Living Systems, Methods, Applications, and Challenges.* Bulletin of Mathematical Biology (2007) 69:635-657.

[13] T.D. Schneider, and R.R.Stephens. *Sequence Logos : A New Way to Display Consensus Sequences.* Nucleic Acid Research, 18:6097-6100,1990.

[14] Yeo, G. and Burge, C(2003) *Maximum Entropy modeling of short sequence motifs with applications to RNA splicing signals.* In Miller, W.(ed), Proceedings of the 7th International Conference on Research in Computational Molecular Biology, ACM Press, New York, pp 322-332.

[15] A. Perera, M. Vallverdú, F. Clarià, J. M. Soria and P. Caminal**:** *DNA Binding Sites Characteritzation by Means of Rényi Entropy Meausures on Nucleotide Transitions.* Accepted for publication on IEEE Transactions on NanoBioSciences

[16] Robert C. Edgar: *MUSCLE: Low-complexity multiple sequence alignment with T-Coffee accuracy.* 195 Roque Moraes Drive, Mill Valley, CA 94941, U.S.A.

[17] A. Rényi: *A measures of information and entropy,* in Proceedings of the 4th Berkeley Simposium on Mathematics, Statistics and Probability, 1961, pp. 547-561.

[18] A. Krishnamachari, V. Moy Mandal and Karmeshu, Study of DNA binding sites using Rényi parametric entropy mesure., in J. Theor. Biol., vol. 227, pp 429-436, 2004.

[19] Debraj Guha Thakurta.: *Computational identificacion of transcriptional regulatory elements in DNA sequence*. Nucleic Acids Research, 2006,. Vol. 34, No. 3585-3598.

[20] T.D.Schneider,G.D.Stormo,L.Gold and A. Ehrenfeuch:*The information Content of Binding Sites on Nucleotide Sequences*, in J. Mol. Biol. Vol.188, pp.415-431,1986.

Comparación de Métodos de Extracción de Características para su Aplicación a *Brain Computer Interface*

R. Corralejo Palacios[1], R. Hornero Sánchez, D. Abásolo Baz, J. Temprano Matamoro

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, E. T. S. Ingenieros de Telecomunicación, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, rcorpal@ribera.tel.uva.es, robhor@tel.uva.es, jtemmat@ribera.tel.uva.es, danaba@tel.uva.es

Resumen

Este estudio tiene como objetivo el análisis de métodos de extracción de características aplicados sobre señales de EEG procedentes del conjunto de datos III de la competición BCI 2003. El método ganador de la competición se basa en wavelets de Morlet complejas para la extracción de características y emplea como clasificador el de Bayes. Este estudio propone cinco métodos de extracción de características (parámetros espectrales, transformada wavelet continua, transformada wavelet discreta, modelos autorregresivos y filtro adaptado) manteniendo el método de clasificación ganador. El criterio empleado en la competición para evaluar los métodos fue el máximo de la información mutua (MI) de la salida obteniendo el ganador un valor de 0.61 bit. Cuatro de los cinco métodos aquí propuestos mejoran ese valor de MI. En concreto, empleando parámetros espectrales se consigue un valor de 0.66 bit.

1. Introducción

Un sistema *Brain Computer Interface* (BCI) es aquel que monitoriza la actividad cerebral y traduce determinadas características, correspondientes a la intención del usuario, en comandos de control de un dispositivo. El método más empleado en BCI para registrar dicha actividad cerebral es el electroencefalograma (EEG), ya que se trata de una técnica portátil, de bajo coste, fácil de usar y no invasiva [1].

El EEG aporta gran variedad de señales útiles para el control de sistemas BCI: potenciales evocados visuales (VEP), potenciales P300, ritmos sensoriomotores μ y β y potenciales corticales lentos (SCP) [1]. Cuando se emplean P300 o VEP se habla de BCI exógeno, puesto que es un estímulo externo el que provoca una actividad característica en el EEG, mientras que si se emplean SCP o ritmos μ y β se habla de BCI endógeno, ya que depende de la capacidad del usuario para controlar la actividad EEG y es necesaria una etapa previa de entrenamiento [1].

En este estudio se trabaja con los ritmos μ y β, ya que las señales fueron recogidas durante la imaginación de movimientos de la mano derecha e izquierda. Estos ritmos (banda μ: 8-12 Hz, banda β: 16-24 Hz) presentan variaciones sobre la zona motora del córtex cerebral cuando se realiza o se imagina un movimiento [2]. En concreto, cuando el movimiento está relacionado con la mano derecha se produce una disminución de los ritmos en el hemisferio izquierdo y viceversa. Esta disminución de los ritmos se conoce como *Event Related Desynchronization* (ERD) y se observa en el hemisferio contralateral hacia el que se realiza el movimiento [3].

Para interpretar la intención del usuario a partir de la señal de EEG es necesario llevar a cabo dos etapas de procesado de señal: extracción de características y clasificación de dichas características. Los métodos de extracción realizan distintas combinaciones y transformaciones sobre la señal de EEG, de forma que las características obtenidas proporcionen la mayor capacidad discriminatoria posible. Por su parte, los métodos de clasificación asignan, mediante diferentes métodos estadísticos, cada conjunto de características con la clase a la que más probabilidad tiene de pertenecer.

El método que resultó ganador del conjunto de datos III de la competición BCI 2003 utiliza en la etapa de extracción de características *wavelets* de Morlet complejas y emplea el clasificador de Bayes junto con un algoritmo de combinación temporal de la información para realizar la clasificación [3]. En este estudio se mantiene dicho algoritmo de clasificación y se analizan cinco métodos de extracción de características diferentes: parámetros espectrales a partir de la transformada de Fourier (FFT), transformada *Wavelet* Continua, transformada *Wavelet* Discreta, modelos autorregresivos y filtro adaptado. El objetivo es estudiar si estos métodos son capaces de mejorar el resultado de la competición.

2. Señales EEG empleadas

En este estudio se emplean las señales EEG proporcionadas en el conjunto de datos III de la competición BCI 2003 [4]. Dicho conjunto está formado por dos clases de intentos: en unos se imaginan movimientos de la mano derecha y, en otros, de la mano izquierda. Se recogen 3 canales bipolares sobre C_3, C_z y C_4 según el sistema internacional 10-20 [5].

Cada intento tiene una duración de 9 s, de los cuales los dos primeros son de relajación hasta que en el instante t = 2 s suena un estímulo acústico indicando el comienzo del intento y se muestra una cruz en la pantalla. En el instante t = 3 s aparece una indicación en forma de flecha cuyo sentido indica al usuario el tipo de movimientos que tiene que imaginar (mano derecha o mano izquierda). Inmediatamente después se muestra una barra de realimentación que indica la calidad con que se está realizando el intento, ya que su longitud se obtiene a partir de parámetros AAR (*Adaptive AutoRegressive*

model) obtenidos para los canales C_3 y C_4 combinados con un análisis discriminante.

Las señales están muestreadas a 128 Hz y filtradas entre 0.5 y 30 Hz. Se proporcionan 140 intentos etiquetados (se indica a qué clase pertenece cada intento) para entrenamiento y 140 intentos sin etiquetar para validación. Cada uno de los grupos contiene el mismo número de intentos de cada clase.

El objetivo de la competición es proporcionar un valor de salida para cada instante de tiempo, de forma que el signo indique la clase (positivo para derecha, negativo para izquierda) y la magnitud refleje la probabilidad de que la estimación sea correcta en un rango entre 0 y 1 (más probable cuanto más cercano a 1).

3. Métodos de extracción de características

3.1. Método ganador: *wavelet* Morlet compleja

Este método emplea una *wavelet* de Morlet compleja cuyos parámetros f y ω_0 definen el valor de escala $s(f)$ y, por tanto, la frecuencia en la que se centra el espectro de la *wavelet*, así como su anchura.

$$\Psi_{\tau,s(f)}(t) = \frac{1}{\sqrt{s}(f)} \pi^{-\frac{1}{4}} e^{(i\omega_0 \frac{t-\tau}{s(f)})} e^{-\frac{1}{2}(\frac{t-\tau}{s(f)})^2} \quad (1)$$

Se emplean dos *wavelets*, una en la banda μ (f = 10 Hz, ω_0 = 10) y otra en la banda β (f = 22 Hz, ω_0 = 6), que actúan como filtros gaussianos en el dominio de la frecuencia. La característica utilizada es la amplitud instantánea de la convolución de dichas *wavelets*, escaladas por s y desplazadas τ, con las señales de los canales C_3 y C_4. Por tanto, el vector de características $\mathbf{a}(t)$ está formado por cuatro elementos.

$$W(\tau, f) = \frac{1}{\sqrt{s}} \| C(t) * \Psi_{\tau,s(f)}(t) \| \quad (2)$$

$$\mathbf{a}(t) = [W^{C_3}(t, f_\alpha)\ W^{C_4}(t, f_\alpha)\ W^{C_3}(t, f_\beta)\ W^{C_4}(t, f_\beta)]^T \quad (3)$$

3.2. Características espectrales a partir de la FFT

La idea en la que se basa este método es obtener las características a partir de diferentes parámetros espectrales de la densidad espectral de potencia (PSD). Por ejemplo, se calculan los momentos espectrales de la PSD de primer y segundo orden definidos a continuación:

$$M_1 = \frac{\sum_{i=1}^{N} f_i PSD(i)}{\sum_{i=1}^{N} PSD(i)} \qquad M_2 = \frac{\sum_{i=1}^{N} (f_i - \overline{f})^2 PSD(i)}{\sum_{i=1}^{N} PSD(i)} \quad (4)$$

Se forma un vector de cuatro características con los dos momentos espectrales calculados para los canales C_3 y C_4:

$$\mathbf{a}(t) = [M_1^{C_3}\ M_1^{C_4}\ M_2^{C_3}\ M_2^{C_4}]^{\mathrm{T}} \quad (5)$$

También se calcula la potencia en las bandas μ (8-12 Hz) y β (16-24 Hz) como el área bajo la PSD en dichas bandas. Se forma un segundo vector de cuatro características de la forma:

$$\mathbf{a}(t) = [P_{C_3}^{\mu}\ P_{C_4}^{\mu}\ P_{C_3}^{\beta}\ P_{C_4}^{\beta}]^{\mathrm{T}} \quad (6)$$

Por último, se crea un tercer vector de características combinando los momentos y las potencias. Para no tener un número de características elevado [6], en lugar de emplear potencias absolutas se emplean diferencias de potencias en cada banda. De esta forma el vector está formado por seis características:

$$\mathbf{a}(t) = [M_1^{C_3} M_1^{C_4} M_2^{C_3} M_2^{C_4} (P_{C_3}^{\mu} - P_{C_4}^{\mu})\,(P_{C_3}^{\beta} - P_{C_4}^{\beta})]^{\mathrm{T}} \quad (7)$$

3.3. Transformada *Wavelet* Continua

La Transformada *Wavelet* Continua (CWT) de una señal real $c(t)$ se define como la convolución de la señal con la *wavelet* conjugada, desplazada y escalada.

$$W_c(s, \tau) = \frac{1}{\sqrt{|s|}} \int_{-\infty}^{+\infty} c(t) \Psi^* \left(\frac{t-\tau}{s} \right) dt \quad (8)$$

Las características se obtienen como la amplitud instantánea de la CWT para los canales C_3 y C_4 empleando una *wavelet* en la banda μ (centrada en f^{μ} = 10 Hz) y otra en la banda β (centrada en la banda f^{β} = 22 Hz). El vector resultante se muestra a continuación donde s^{μ} y s^{β} son los valores de escala correspondientes a cada *wavelet* (relacionados con el inverso de la frecuencia en la que están centradas):

$$\mathbf{a}(t) = [W_{C_3}(s^{\mu}, t)\ W_{C_4}(s^{\mu}, t)\ W_{C_3}(s^{\beta}, t)\ W_{C_4}(s^{\beta}, t)]^{\mathrm{T}} \quad (9)$$

Se han empleado diferentes tipos de *wavelets*, entre ellas: Morlet compleja, *complex frequency biorthogonal-spline*, Shannon compleja, sombrero mexicano, gaussiana compleja, Daubechies y *symlets*.

3.4. Transformada *Wavelet* Discreta

La Transformada *Wavelet* Discreta (DWT) realiza la descomposición de una señal en dos bandas de frecuencia, una entre 0 y f_s/4 y otra entre f_s/4 y f_s/2. Este proceso se puede repetir en la primera banda dividiendo esta entre 0 y f_s/8 y entre f_s/8 y f_s/4. Las señales que se emplean en el estudio están muestreadas a f_s = 128 Hz, por lo que con un nivel de descomposición igual a 3 obtenemos 4 bandas de frecuencia: (0-8 Hz), (8-16 Hz), (16-32 Hz) y (32-64 Hz). El ritmo μ se encontraría dentro de la segunda banda (coeficientes detalle nivel 3: CD_3), mientras que el ritmo β estaría dentro de la tercera (coeficientes detalle nivel 2: CD_2). Sin embargo, estas bandas no sólo contienen dichos ritmos sino que abarcan un rango más amplio de frecuencias.

El vector de características se forma mediante los coeficientes correspondientes a las dos bandas de interés obtenidos para los canales C_3 y C_4:

$$\mathbf{a}(t) = [CD_{3,C_3}(t)\ CD_{3,C_4}(t)\ CD_{2,C_3}(t)\ CD_{2,C_4}(t)]^{\mathrm{T}} \quad (10)$$

Se han empleado diferentes tipos de *wavelets*, entre ellas: Daubechies, *symlets*, *coiflets*, Meyer discreta, biortogonales y biortogonales inversas.

3.5. Modelos autorregresivos

Los modelos autorregresivos (modelos AR) son modelos paramétricos que describen la muestra actual como una combinación de las *p* muestras anteriores más un término de error:

$$c(t) = \sum_{i=1}^{p} k_i c(t-i) + e(t) \quad (11)$$

Cuando los coeficientes k_i no son constantes sino que varían con el tiempo, $k_i(t)$, se habla de modelos AR adaptativos (AAR).

Estos coeficientes se estiman para los canales C_3 y C_4 mediante diferentes algoritmos. En el caso del modelo AR se emplean los algorimos de Burg, covarianza y covarianza modificada variando el orden del modelo (p = 2, 3 y 4). Para el modelo AAR se han empleado 3 algoritmos de estimación (detallados en [7]): LMS (*Least Mean Squares*), LMS adaptativo y RLS (*Recursive Least Squares*), variando tanto el orden del modelo (p = 2, 3 y 4) como el coeficiente de actualización (UC = 0.005 y 0.008). Los vectores de características resultantes tienen longitud 2p y se muestran a continuación:

$$\mathbf{a}(t) = [k_1^{C_3}\ k_2^{C_3} \ldots k_p^{C_3}\ \ k_1^{C_4}\ k_2^{C_4} \ldots k_p^{C_4}]^{\mathrm{T}} \quad (12)$$

$$\mathbf{a}(t) = [k_1^{C_3}(t)\ \ k_2^{C_3}(t) \ldots k_p^{C_3}(t)\ \ k_1^{C_4}(t)\ \ k_2^{C_4}(t) \ldots k_p^{C_4}(t)]^{\mathrm{T}} \quad (13)$$

3.6. Filtro adaptado

Este método se basa en obtener, a partir del estudio de las señales de entrenamiento, un modelo parametrizado del ritmo μ presente en las señales [8]. Para ello se estudian las señales de entrenamiento en las que se encuentra presente el ritmo μ, es decir, el canal C_3 en intentos de clase izquierda y C_4 en los de derecha, puesto que el ritmo μ se suprime en el hemisferio contralateral hacia el que se imagina el movimiento. Para dichas señales se localiza la frecuencia fundamental del ritmo μ, y se extraen los segmentos de 1 s de duración que obtienen la máxima correlación cruzada con un seno a dicha frecuencia. Estos segmentos se promedian y se analiza su espectro que está formado por tres componentes: un pico fundamental y dos armónicos. Se calculan sus amplitudes (A_m) y fases (ϕ_m) y para crear una plantilla del ritmo μ, donde N = 3 y f_F es la frecuencia fundamental:

$$MF(n) = \sum_{m=1}^{N} A_m \cos\left(\frac{2\pi n m f_F}{f_S} + \phi_m\right) \quad (14)$$

Como característica se emplea la raíz cuadrada del valor máximo de la convolución circular de la plantilla del ritmo μ con la señal EEG de los canales C_3 y C_4. Por tanto, el vector de características está formado por dos elementos:

$$\mathbf{a}(t) = [\sqrt{\max(CC_{C_3})}\ \ \sqrt{\max(CC_{C_4})}]^{\mathrm{T}} \quad (15)$$

4. Método de clasificación

La clasificación de todos los grupos de características formados a partir de los diferentes métodos de extracción se ha llevado a cabo mediante el clasificador de Bayes tal y como lo plantean los autores del método ganador [3]. Se asume una distribución gaussiana de 4 dimensiones para todo instante de tiempo, como se muestra en (16) donde μ_t^y y $\sum_t^y$ son las medias y matrices de covarianza de las dos clases $y \in \{L, R\}$:

$$p(\mathbf{a}(t)|y) = \frac{|\Sigma_t^y|^{-\frac{1}{2}}}{(2\pi)^2} e^{(-\frac{1}{2}(\mathbf{a}(t)-\mu_t^y)^T(\Sigma_t^y)^{-1}(\mathbf{a}(t)-\mu_t^y))} \quad (16)$$

La clasificación en un instante de tiempo t se obtiene mediante el clasificador de Bayes. Sin embargo, la clasificación final en un instante t_0 incorpora información de todos los instantes anteriores ($t \le t_0$) (17), empleando un valor de potencia discriminativa, ω_t, obtenido a partir del error de Bayes mediante el límite de Chernoff:

$$p(y \mid \mathbf{a}(0), \ldots, \mathbf{a}(t_0)) = \frac{\sum_{t \le t_0} \omega_t p(y \mid \mathbf{a}(t))}{\sum_{t \le t_0} \omega_t} \quad (17)$$

Finalmente, se adapta el modelo a los requisitos de la competición para tener un valor de salida y_{t_0} entre -1 y 1.

5. Resultados

El criterio establecido en la competición para evaluar el conjunto de datos III fue el máximo de la información mutua (MI). El método ganador obtuvo un valor máximo de MI de 0.61 bit. Se escoge como criterio la MI ya que, a diferencia de la tasa de error, esta tiene en cuenta no sólo el signo de la salida (clase estimada) sino también su magnitud (calidad de la estimación).

Para comparar los 5 métodos de este estudio y el método de la competición se ha empleado este mismo criterio. En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos por el método ganador (implementado en este estudio) y por la mejor implementación (mejor valor de MI) de cada método propuesto en este trabajo cuando se proporciona un valor de salida por cada muestra (cada 7.81 ms). Análogamente, la Tabla 2 muestra los resultados cuando se da un valor de salida cada 8 muestras (cada 62.5 ms) Además del máximo de la MI, se pueden comparar la tasa de error mínimo, el tiempo de clasificación (instante en el que se alcanza el valor máximo de MI) y el tiempo de análisis empleado para la extracción y clasificación de todas las señales pertenecientes al conjunto de datos III.

6. Discusión y conclusiones

A partir de las tablas se observa que todos los métodos analizados excepto la DWT son capaces de mejorar el resultado de la competición. Además, la DWT obtiene la tasa de error más alta y es bastante superior a la del método ganador. Sin embargo, empleando características espectrales se mejoran tanto la MI como el tiempo de clasificación, manteniéndose igual la tasa de error

	Método ganador	Características espectrales (pot bandas μ y β)	CWT (Morlet cmor2-1)	DWT (db10)	AR/AAR (Covarianza, p=3)	Filtro adaptado
Tamaño segmento (s)	0.50	0.50	1.00	1.00	0.25	0.25
Máx. MI (bit)	0.6118	**0.6586**	0.6209	0.5635	0.6326	0.6239
Mín. ERR (%)	**10.7143**	**10.7143**	**10.7143**	14.2857	12.8571	11.4286
Tpo. clasificación (s)	7.4375	7.3125	8.0234	8.4688	8.9297	**7.1875**
Tpo. análisis (s)	233.0942	779.1795	354.5062	740.2119	273.3605	**134.7727**

Tabla 1. *Resultados obtenidos por cada método proporcionando una tasa de salida de 7.81 ms*

	Método ganador	Características espectrales (pot bandas μ y β)	CWT (Morlet cmor2-1)	DWT (dmey)	AR/AAR (Burg, p=4)	Filtro adaptado
Tamaño segmento (s)	0.50	0.50	1.00	1.00	0.25	0.25
Máx. MI (bit)	0.6084	**0.6592**	0.6199	0.5852	0.6351	0.6248
Mín. ERR (%)	**10.7143**	**10.7143**	**10.7143**	14.2857	11.4286	11.4286
Tpo. clasificación (s)	7.3750	7.2500	7.9375	8.0000	8.9375	**7.1250**
Tpo. análisis (s)	27.6417	97.3853	43.7144	186.5454	41.7786	**17.9877**

Tabla 2. *Resultados obtenidos por cada método proporcionando una tasa de salida de 62.5 ms*

mínima. Mediante la CWT se obtienen resultados similares a los de la competición, aunque mejorando un poco el valor de MI. Los modelos AR consiguen mejorar la MI, aunque sube un poco el error y el valor máximo de MI se alcanza casi al final del intento. Con el método del filtro adaptado además de obtener un máximo de MI mayor que el de la competición, este valor se alcanza antes, por lo que mejora también el tiempo de clasificación. Aunque la tasa de error no mejora, este método resulta interesante por el menor tiempo de análisis que requiere.

A lo largo de este estudio se ha analizado la capacidad de diferentes métodos para extraer características que permitan discriminar señales relacionadas con dos tipos de movimiento. Se han analizado desde características sencillas, como son los parámetros espectrales, hasta métodos más complejos e innovadores como los métodos AAR o el filtro adaptado. El mejor resultado lo consigue el método más sencillo, donde se emplean características espectrales, pero resulta interesante también el uso del filtro adaptado ya que requiere muy poco tiempo computacional. La MI y el error obtenido por ambos métodos y por el ganador se muestran en la Figura 1.

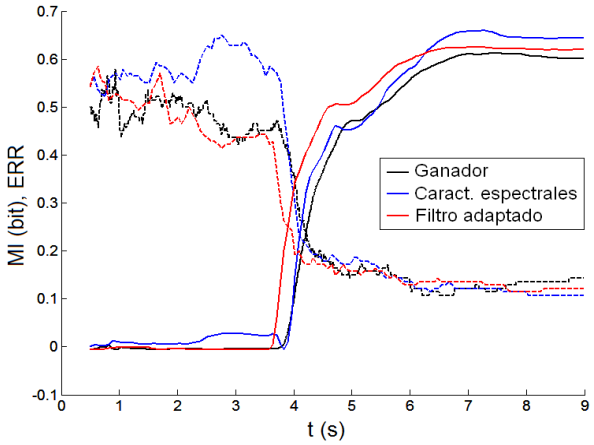


Figura 1.*Evolución temporal de la MI (línea continua) y tasa de error (línea punteada) para el método ganador (negro),las características espectrales (azul) y el filtro adaptado (rojo)*

Como líneas futuras resultaría interesante combinar este análisis de métodos de extracción con un estudio de diferentes métodos de clasificación, y realizar una comparación cruzada entre ellos para encontrar la combinación de métodos que mejor realice la clasificación.

Referencias

[1] Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. Brain–computer interfaces for communication and control. *Clinical Neurophysiology*, vol 113, 2002, pp 767-791 (ISSN: 1388-2457).

[2] Pineda JA, Allison BZ, Vankov A. The effects of Self-Movement, Observation, and Imagination on Rhythms and Readiness Potentials (RP's): Toward a Brain–Computer Interface (BCI). *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol 8, no 2, 2000, pp 219-222 (ISSN: 1063-6528).

[3] Lemm S, Schafer C, Curio G. BCI competition 2003-data set III: Probabilistic Modeling of Sensorimotor μ-Rhythms for Classification of Imaginary Hand Movements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 51, no 6, 2004, pp 1077-1080 (ISSN: 0018-9294).

[4] Pfurtscheller G, Schlögl A. Descripción del conjunto de datos III de la competición BCI 2003. Instituto de Ingeniería Biomédica de la Universidad Tecnológica de Graz. Diciembre, 2002.

[5] Jasper HH. The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalografy Clinical Neurophysiology*, vol 10, 1958, pp 371-375 (ISSN: 0013-4694).

[6] Jain AK, Duin RPW, Mao J. Statistical Pattern Recognition: A Review. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol 22, no 1, 2000, pp 4-37 (ISSN: 0162-8828).

[7] Schögl A. The Electroencephalogram and the Adaptive Autoregressive Model: Theory and Applications. Shaker Verlag, Alemania, 2000 (ISBN: 3-8265-7640-3).

[8] Krusienski DJ, Schalk G, McFarland DJ, Wolpaw JR. A μ-Rhythm Matched Filter for Continuous Control of a Brain-Computer Interface. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 54, no 2, 2007, pp 273-280 (ISSN: 0018-9294).

Clasificación de características extraídas del electroencefalograma en sistemas *Brain Computer Interface*

J. Temprano Matamoro, R. Hornero Sánchez, D. Abásolo Baz, R. Corralejo Palacios

Grupo de Ingeniería Biomédica, E.T.S. Ingenieros de Telecomunicación, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, jtemmat@ribera.tel.uva.es, robhor@tel.uva.es, danaba@tel.uva.es, rcorpal@ribera.tel.uva.es

Resumen

En este estudio se evalúan distintos algoritmos de reconocimiento de patrones para la clasificación de características extraídas del electroencefalograma en sistemas Brain Computer Interface (BCI). Partiendo de las características extraídas con wavelets Morlet del algoritmo ganador de la competición BCI 2003 (conjunto de datos III) se comparan los clasificadores k-vecinos más cercanos, regresión logística, redes neuronales y modelos de mezclas gaussianas. Además, se completa el estudio con la implementación del estimador del determinante de la covarianza mínimo para el recorte de outliers. Así, la red neuronal función base radial con 9 nodos en la capa oculta y con un recorte de las características del 40% consigue aumentar un 12.28% los resultados obtenidos por el método ganador, alcanzando una información mutua máxima de 0.68 bits.

1. Introducción

En 1929 Hans Berger desarrolló el electroencefalograma (EEG) como un sistema de exploración neurofisiológico basado en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral. Desde entonces se ha especulado sobre la posibilidad de su uso para la comunicación y control. Así, en 1999 se definió el *Brain Computer Interface* (BCI) durante el primer congreso internacional de BCI, que tuvo lugar en el *Rensselaerville Institute* cerca de Albany, Nueva York, como un "sistema de comunicación que no depende de los mecanismos normales de salida de los músculos y nervios periféricos" [1]. Para ello se monitoriza la actividad cerebral y se traducen determinadas características, correspondientes a las intenciones del usuario, en comandos de un dispositivo.

La motivación en la investigación de los sistemas BCI está orientada, principalmente, en beneficiar a la gente con discapacidades y en mejorar los servicios prestados por sus cuidadores. De esta forma se consigue mejorar la independencia y habilidad en sus actividades cotidianas y restablecer funciones perdidas, así como reducir el aislamiento social producido por su discapacidad.

La actividad normal del cerebro humano produce una gran variedad de señales que pueden ser medidas y que constituyen un gran potencial para el uso en sistemas BCI. Estas señales pueden ser eléctricas, magnéticas, metabólicas, químicas, térmicas y mecánicas, como respuesta a una determinada actividad cerebral. Entre todas las posibilidades existentes para registrar dicha actividad cerebral, la mayoría de los sistemas BCI emplean el EEG, ya que supone un método no invasivo, de bajo coste, portátil y de fácil uso. Por su parte, el sistema BCI debe encargarse del procesado de señal, es decir, de la extracción y clasificación de las características obtenidas de la señal EEG.

El objetivo fundamental que se pretende alcanzar mediante este trabajo es la elección de un método idóneo de reconocimiento de patrones para la clasificación de las distintas clases recogidas en la señal EEG

En este trabajo, en primer lugar, se describen las señales empleadas para el estudio y las características extraídas para la clasificación. A continuación, se analiza la técnica de recorte de *outliers* empleada y se detallan los distintos métodos de reconocimiento de patrones aplicados al problema concreto. Seguidamente, se plasman los resultados obtenidos y, por último, se discuten los mismos y se extraen las conclusiones.

2. Señales y características

A partir del EEG se puede extraer gran variedad de señales para el uso en sistemas BCI como: potenciales evocados visuales (V*isual Evoked Potencial*, VEP), potenciales corticales lentos (*Slow Cortical Potential*, SCP), potenciales evocados P300, ritmos sensoriomotores y neuronas corticales [2].

El presente estudio se centra en las señales registradas para la competición BCI 2003 (conjunto de datos III) [3]. Dichas señales se corresponden con los ritmos sensoriomotores de un sujeto al controlar una barra mediante la imaginación del movimiento de la mano izquierda o derecha (*L* o *R*). Se dispone de 280 intentos (140 etiquetados y 140 sin etiquetar) de 9s cada uno: después de 2s iniciales de reposo se presenta un estímulo acústico que indica el comienzo de la prueba y, a continuación, se muestra una cruz durante 1s. Tras ello, aparece una flecha hacia la izquierda o hacia la derecha para indicar la imaginación del movimiento que se ha de realizar. El objetivo es proporcionar un valor continuo de salida cuyo signo indique la clase y cuya magnitud refleje la bondad del clasificador.

Partiendo del método ganador para dicho conjunto de datos [4], se pretende evaluar el comportamiento de distintos clasificadores. Para cada intento *k*, se emplea como entrada de los clasificadores las características

obtenidas por la transformada *wavelet* de Morlet compleja en las bandas μ y β de los canales C_3 y C_4, obteniendo en cada instante de tiempo el vector de características:

$$\mathbf{a}_k(t) = \left[a_k^3(t, f_\mu), a_k^4(t, f_\mu), a_k^3(t, f_\beta), a_k^4(t, f_\beta) \right] \quad (1)$$

Además, para derivar el resultado final de la clasificación *online* en un cierto instante de tiempo t_0, el modelo ganador [4] incorpora el conocimiento de todos los instantes de tiempo precedentes $t \le t_0$. Dicha combinación temporal se realiza tomando la media de las probabilidades *a posteriori* de cada clase ($y \in \{L, R\}$), con respecto a la potencia discriminatoria ω_t:

$$P\left(y \mid \mathbf{a}(0), ..., \mathbf{a}(t_0)\right) = \frac{\sum_{t \le t_0} \omega_t P\left(y \mid \mathbf{a}(t)\right)}{\sum_{t \le t_0} \omega_t} \quad (2)$$

Por último, debido a las especificaciones concretas de la competición [3], se obtiene la salida del sistema realizando el siguiente mapeo:

$$y_{t_0} = 1 - 2P\left(L \mid \mathbf{a}(0), ..., \mathbf{a}(t_0)\right) \quad (3)$$

3. Métodos

En la presente sección se describe el método de recorte de *outliers* implementado, así como los distintos algoritmos de reconocimiento de patrones a estudiar: *k*-vecinos más cercanos, regresión logística, redes neuronales y modelos de mezclas gaussianas. Con cada algoritmo se obtiene la probabilidad *a posteriori* $P\left(L \mid \mathbf{a}(t)\right)$ y, a continuación, se realiza la combinación temporal para mejorar el rendimiento del sistema y el mapeo para obtener la salida en tiempo real.

3.1. Recorte de *outliers*

Los vectores de características a clasificar presentan puntos desplazados que no se corresponden directamente con las intenciones del usuario. Estos puntos, que no pertenecen a ninguno de los dos grupos (*L* o *R*), se denominan *outliers* y su aparición se debe a artefactos o a pruebas individuales en las que el usuario no es capaz de realizar la correcta imaginación de la tarea requerida. Los *outliers* pueden deformar y desplazar los distintos *clusters* presentes en el conjunto de datos, lo cual va a provocar un aumento en el número de errores durante la fase de clasificación. Por ello, el presente estudio completa el procesado de la señal mediante la técnica de recorte del estimador rápido del determinante de la covarianza mínimo (*Fast-Minimum Covariance Determinant*, *Fast*-MCD) [5], [6].

El MCD es un estimador altamente robusto basado en la localización multivariada y en la dispersión de los datos, que tiene como objetivo encontrar las *h* observaciones (de un total de *n*) cuyas matrices de covarianza tengan el determinante más pequeño.

En este artículo se aplica el algoritmo *Fast*-MCD a los datos de cada clase del conjunto de entrenamiento. De esta forma se obtiene el subconjunto de dichos datos que están más concentrados y, por tanto, se eliminan los más dispersos (*outliers*). Los porcentajes de recorte se varían desde el 50% hasta el 90%, con incrementos del 10%, para encontrar el óptimo.

3.2. *K*-vecinos más cercanos

El método de los *k*-vecinos más cercanos (*k-Nearest Neighbors*, *k*-NN) asigna la muestra $\mathbf{a}(t)$ a la clase *y* si la mayoría de los *k* vecinos más próximos pertenecen a dicha clase [7]. De esta forma, si *x* de los *k* vecinos (con $x \le k$) pertenecen a la clase *L*, la probabilidad *a posteriori* $P\left(L \mid \mathbf{a}(t)\right)$ viene dada por x/k.

3.3. Regresión logística

La regresión logística realiza la transformación no lineal, mediante la función *logistic*, de la suma lineal de las variables de entrada $\mathbf{a}(t)$ [8]. De esta forma, se mapea el intervalo de entrada en el intervalo (0,1) y se consigue así una probabilidad válida para la clasificación estadística:

$$P\left(L \mid \mathbf{a}(t)\right) = g\left(\mathbf{w}^T(t)\mathbf{a}(t) + \omega_0(t)\right) \quad (4)$$

$$g(x) = \frac{1}{1 + \exp(-x)} \quad (5)$$

Tanto el vector de pesos $\mathbf{w}(t)$ como el sesgo $\omega_0(t)$ de (4) se obtienen mediante el algoritmo de optimización *Iterated Reweighted Least Squares* (IRLS) [9], para cada instante de tiempo *t*.

3.4. Redes neuronales

De los diferentes tipos de redes neuronales existentes, el estudio realizado en este artículo se centra en dos tipos de arquitecturas *feed-forward*: las redes perceptrón multicapa (*Multi-Layer Perceptron*, MLP) y las redes función base radial (*Radial Basis Function*, RBF). Para ambos modelos de redes se realiza una implementación con 4 entradas correspondientes a las 4 características *wavelets*, *M* nodos ocultos (con $M = 2, ..., 20$ para hallar el óptimo) y 1 salida correspondiente a la probabilidad $P\left(L \mid \mathbf{a}(t)\right)$.

3.4.1 Perceptrón multicapa

Para permitir un mapeo más general que el proporcionado por las redes neuronales de capa simple (como en el caso de regresión logística), se pueden considerar redes más complejas formadas por varias capas de pesos adaptativos. En este trabajo se consideran redes MLP de 2 capas, construidas cada una de ellas por la combinación lineal de las variables de entrada, las cuales son transformadas por funciones de activación no lineales. Dada la naturaleza del problema, dichas funciones de activación se escogen del tipo tangente hiperbólica en la capa oculta y *logistic* en la capa de salida [8]. Así, la probabilidad $P\left(L \mid \mathbf{a}(t)\right)$ se obtiene de la siguiente forma:

$$P\left(L \mid \mathbf{a}(t)\right) = g\left(\sum_{j=0}^{M} \omega_j^{(2)}(t)\, h\left(\sum_{i=0}^{4} \omega_{ji}^{(1)}(t)\, a_i(t)\right)\right) \quad (6)$$

$$h(x) \equiv \tanh(x) \equiv \frac{e^{x} - e^{-x}}{e^{x} + e^{-x}} \quad (7)$$

donde $\omega_{ji}^{(1)}(t)$ denota el peso de la primera capa que une la entrada *i* con el nodo oculto *j*, $\omega_j^{(2)}(t)$ es el peso de la segunda capa que une el nodo oculto *j* con la salida, y tanto $\omega_{j0}^{(1)}(t)$ como $\omega_0^{(2)}(t)$ son los sesgos de la primera y segunda capa, respectivamente. Para estos sesgos la entrada correspondiente toma el valor 1, es decir, $a_0(t) = 1$. Además, tanto los sesgos como los pesos de ambas capas se calculan en cada instante de tiempo *t* mediante el algoritmo de optimización de los gradientes conjugados escalados [8], [9].

3.4.2 Funciones base radial

A diferencia de las redes MLP, que calculan una función no lineal del producto escalar del vector de entrada, las RBF realizan la activación de los nodos ocultos a partir de la distancia entre el vector de entrada y un vector prototipo [8]. De esta forma, cada nodo oculto computa la función ϕ_j de los datos de entrada y, a continuación, se realiza el producto escalar de las salidas. Dichas salidas se introducen en la función *logistic* para obtener $P\left(L \mid \mathbf{a}(t)\right)$ según las siguientes ecuaciones:

$$P\left(L \mid \mathbf{a}(t)\right) = g\left(\sum_{j=0}^{M} \omega_j(t)\, \phi_j\left(\mathbf{a}(t)\right)\right) \quad (8)$$

$$\phi_j\left(\mathbf{a}(t)\right) = \exp\left(-\frac{\left\|\mathbf{a}(t) - \boldsymbol{\mu}_j(t)\right\|^2}{2\sigma_j^2(t)}\right) \quad (9)$$

El entrenamiento de este tipo de redes se lleva a cabo en dos fases [9]:

- Primera fase. Cálculo de los parámetros de las funciones base para cada instante de tiempo. Los centros se establecen mediante un modelo de mezclas gaussianas (*Gaussian Mixture Model*, GMM) con covarianzas circulares, mediante el algoritmo de máxima expectación (*Expectation-Maximization*, EM). Por otro lado, las anchuras de las funciones base se establecen mediante la máxima distancia cuadrada entre centros.
- Segunda fase. Cálculo de los pesos de la capa de salida $\omega_j(t)$ y del sesgo $\omega_0(t)$ para cada instante de tiempo. Dado que la función de activación de la capa de salida es *logistic* se emplea el algoritmo de optimización IRLS.

3.5. Modelos de mezclas gaussianas

El GMM es un caso particular de f.d.p. formado por una combinación lineal de funciones base, donde el número de funciones base de cada clase M_y se considera como un parámetro del modelo [10]. Así, se puede escribir el modelo de densidad $p\left(\mathbf{a}(t) \mid y\right)$ de la siguiente forma:

$$p\left(\mathbf{a}(t) \mid y\right) = \sum_{j=1}^{M_y} p\left(\mathbf{a}(t) \mid j\right) P(j;t) \quad (10)$$

donde los coeficientes $P(j;t)$ son las probabilidades *a priori* de que los datos hayan sido generados por la componente *j* de la mezcla y las densidades componentes $p\left(\mathbf{a}(t) \mid j\right)$ son f.d.p. gaussianas según:

$$p\left(\mathbf{a}(t) \mid j\right) = \frac{\left|\boldsymbol{\Sigma}_j(t)\right|^{-\frac{1}{2}}}{(2\pi)^2} e^{\left(-\frac{1}{2}\left(\mathbf{a}(t)-\boldsymbol{\mu}_j(t)\right)^T \boldsymbol{\Sigma}_j^{-1}(t)\left(\mathbf{a}(t)-\boldsymbol{\mu}_j(t)\right)\right)} \quad (11)$$

En este caso, los parámetros del GMM (medias, matrices de covarianza y probabilidades *a priori*) se calculan en cada segmento de 0.5s de señal (solapados 0.25s) mediante un algoritmo EM heterocedástico. Además, para cada clase $y \in \{L, R\}$ se varía el número de gaussianas M_y desde 2 hasta 5 para encontrar el óptimo.

La probabilidad *a posteriori* $P\left(L \mid \mathbf{a}(t)\right)$ se obtiene mediante el Teorema de Bayes a parir de $p\left(\mathbf{a}(t) \mid y\right)$ y, a continuación, se realiza la combinación temporal y el mapeo. No obstante, en este caso el cálculo de las potencias discriminatorias ω_t se realiza ponderando el error de Bayes según cada una de las probabilidades *a priori* componentes de la mezcla.

4. Resultados

A lo largo de esta sección se recogen los resultados obtenidos por cada uno de los métodos anteriores a partir del vector de características *wavelets*. Para cada clasificador se van a comparar los resultados obtenidos sin y con recorte de *outliers* mediante el algoritmo *Fast*-MCD.

La calidad de los distintos clasificadores estudiados se evalúa tomando como criterio la información mutua (*Mutual Information*, MI). Dicha función, cuya unidad más común es el bit, mide la dependencia entre el valor de salida real y el valor de salida ideal. De esta forma se tiene en cuenta tanto el signo de la salida (clase estimada) como su magnitud (probabilidad *a posteriori*). No obstante, al igual que en la competición BCI 2003, también se tienen en cuenta la tasa de error y el tiempo de clasificación (instante de tiempo para el cual la información mutua es máxima). Los resultados obtenidos por el método ganador de dicha competición fueron: MI máxima de 0.61 bit, error mínimo de 10.71% y tiempo de clasificación de 7.59s [4].

En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos por los distintos clasificadores para el mejor porcentaje de recorte de *outliers*. Por otro lado, la Figura 1 muestra la evolución de la MI (color azul) y de la tasa de error (color negro), para el clasificador ganador de la competición (línea fina) y para el clasificador que mejor MI máxima

	Ganador competición	*K*-NN	Regresión logística	Redes neuronales		GMM
				MLP	RBF	
Variables	-	k=76	-	Nodos ocultos=5	Nodos ocultos=9	M_L=3 M_R=2
Recorte [%]	30	40	30	30	40	40
MI máxima [bits]	0.6680	0.6134	0.6743	0.6805	**0.6849**	0.6405
Error mínimo [%]	10.0000	10.7143	10.7143	11.5893	9.5000	11.9524
Tiempo clasif. [s]	7.6172	7.5547	7.6172	7.6406	7.6484	7.4141

Tabla 1. *MI máxima, error mínimo y tiempo de clasificación para los distintos clasificadores*

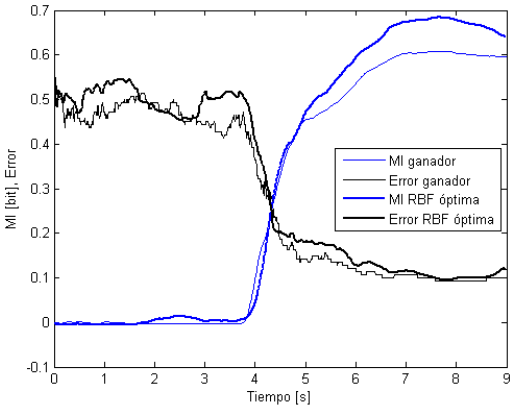


Figura 1.*MI (color azul) y tasa de error (color negro), para el clasificador ganador (línea fina) y para la red RBF optima (línea gruesa)*

ha obtenido en este estudio (línea gruesa). Dicho clasificador óptimo se corresponde con una red RBF formada por 9 nodos en la capa oculta y recorte del 40% de los datos.

5. Discusión y conclusiones

Como se puede observar en la Tabla 1 el mejor resultado se obtiene para el clasificador RBF con 9 nodos en la capa oculta y con los datos recortados al 40%. Hay que tener en cuenta que los resultados obtenidos en este estudio se corresponden con las combinaciones de parámetros que maximizan la MI para cada clasificador, ya que fue dicho valor el que se utilizó para evaluar los algoritmos presentados a la competición BCI 2003. De esta forma, si se desearan obtener tasas de error menores o mejores tiempos de clasificación habría que enfocar el estudio para optimizar los parámetros en función de dichos resultados.

Es muy importante la implementación de técnicas de recorte de *outliers* como la considerada en este estudio, ya que la eliminación del ruido estadístico en una fase previa al entrenamiento del clasificador permite caracterizar mejor los clasificadores y conseguir así una separación mayor de las distintas clases. Para ello, en el estudio realizado en el presente artículo se escogió el algoritmo *Fast*-MCD. A diferencia de otros métodos que se basan en el cálculo de distancias respecto a una media calculada con todos los puntos (datos y *outliers*), el *Fast*-MCD se centra en la dispersión de distintos subconjuntos de datos, con lo que las distancias se calculan sin tener en cuenta los *outliers*.

De esta forma, la MI máxima obtenida por el clasificador ganador de la competición aumenta un 9.5% al recortar el 30% de los datos, como se muestra en la Tabla 1. De forma análoga, la MI máxima obtenida por la red RBF con 9 nodos en la capa oculta y con los datos recortados al 40% aumenta un 12.28% respecto a los resultados ganadores de la competición BCI 2003, como ilustra la Figura 1.

Referencias

[1] Wolpaw JR, Birbaumer N, Heetderks WJ, McFarland DJ, Peckham PH, Schalk G, Donchin E, Quatrano LA, Robinson CJ, Vaughan TM. Brain–Computer Interface Technology: A Review of the First International Meeting. *IEEE Trans. Rehab. Eng.*, vol 8, 2000, pp 164-173 (ISSN: 1063-6528).

[2] Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. Brain–computer interfaces for communication and control. *Clin. Neurophysiol.*, vol 113, 2002, pp 767-791 (ISSN: 1388-2457).

[3] Página web del *BCI Competition III*. http://ida.first.fraunhofer.de/projects/bci/competition_iii/ (Consultada: Junio 2008).

[4] Lemm S, Schäfer C, Curio G. BCI Competition 2003–Data Set III: Probabilistic Modeling of Sensorimotor µ Rhythms for Classification of Imaginary Hand Movements. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol 51, no 6, 2004, pp 1077-1080 (ISSN: 0018-9294).

[5] Rousseeuw PJ, Van Driessen K. A Fast Algorithm for the Minimum Covariance Determinant Estimator. *Technometrics*, vol 41, 1998, pp 212-223 (ISSN: 0040-1706).

[6] Hardin J, Rocke DM. Outlier detection in the multiple cluster setting using the minimum covariance determinant estimator. *Computational Statistics and Data Analysis*, vol 44, 2004, pp 625–638 (ISSN: 0167-9473).

[7] Cover TM, Hart PE. Nearest Neighbor Pattern Classification. *IEEE Trans. Inform. Theory*, vol 13, no 1, 1967, pp 21-27 (ISSN: 0018-9448).

[8] Bishop CM. Neural Networks for Pattern Recognition. Oxford University Press, 1995 (ISBN: 0198538642).

[9] Nabney IT. Netlab. Algorithms for Pattern Recognition. Springer, 2002 (ISBN: 1852334401).

[10] McLachlan G, Peel D. Finite Mixture Models. John Wiley and Sons, 2004 (ISBN: 047165406X).

Análisis Combinado de Regularidad de Series en Tiempo y Frecuencia Aplicado al Estudio de la Fibrilación Auricular

C. Vayá[1], J.J. Rieta[2]

[1] Grupo de Innovación en Bioingeniería, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España, carlos.vaya@uclm.es

[2] Biomedical Sinergy, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, jjrieta@eln.upv.es

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más comúnmente encontrada a edad avanzada, siendo de gran relevancia médica el poder predecir su terminación espontánea. En este trabajo se introduce un nuevo método de análisis basado en el procesado del ECG con el objetivo de distinguir los episodios de FA que van a terminar espontáneamente de aquellos que van a persistir. Este nuevo método está basado en un análisis combinado de la regularidad matemática de la actividad auricular (AA) tanto en el dominio del tiempo como en el de la frecuencia. Para estimar la regularidad de las series se ha utilizado la Entropía Muestral ($SampEn$), que ha sido aplicada a doce parámetros distintos extraídos del espectrograma de la AA y a la propia AA en el dominio temporal. Con el análisis discriminante utilizado se ha conseguido clasificar correctamente un 100 % de los episodios de FA del grupo de aprendizaje y un 93,33 % de los episodios de test.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más comúnmente encontrada a edad avanzada. Se estima que la prevalencia de la FA es menor que el 1 % en la población general, sufriendo un incremento continuo con la edad que alcanza el 8 % en la población mayor de 80 años. Dado que los episodios de FA sostenida aumentan considerablemente la probabilidad de sufrir infarto de miocardio [1], resulta de gran interés para la práctica clínica diaria el poder detectarlos de manera rápida y fiable. En este sentido, recientemente se han realizado estudios basados en análisis espectral [2] y propiedades espectrales dependientes del tiempo del ECG para caracterizar los episodios de FA [3].

En este trabajo se ha relizado un análisis de regularidad de series matemáticas de diversos parámetros espectrales de la actividad auricular (AA) con el objetivo de predecir qué episodios de FA van a terminar de manera espontánea y cuáles van a permanecer en el tiempo. La medida de la regularidad de las series se ha realizado mediante el estimador Entropía Muestral ($SampEn$) [4, 5]. Los estimadores de entropía ya han sido utilizados en la caracterización de otras señales biomédicas distintas al ECG [6]. Las principales innovaciones de este ensayo son, por un lado, la aplicación de la $SampEn$ a una serie de parámetros espectrales, directos y derivados, y por otro lado, el uso de análisis discriminante. La combinación de estas dos estrategias nos ha llevado a predecir la terminación de la FA con notable precisión.

2. Materiales

Para el presente trabajo se ha utilizado la base de datos PhysioNet/Computers in Cardiology Challenge 2004. La base de datos se divide en un grupo de aprendizaje y un grupo de test. Todos los registros de la base de datos son fragmentos de un minuto de episodios de FA que han sido extraídos de registros de Holter de larga duración. El grupo de aprendizaje contiene 10 fragmentos de FA que no termina (grupo N) y 10 fragmentos de FA que terminan un segundo después del final del registro (grupo T). El grupo de test contiene 30 registros, perteneciendo aproximadamente la mitad al grupo N y el resto al grupo T.

En todos los registros se ha realizado un filtrado previo tipo Butterworth de octavo orden paso-banda de 1 a 50 Hz. La frecuencia de muestreo (f_s) original era de 128 muestras por segundo, pero todos los registros se han interpolado por un factor de 8 de manera que se ha trabajado con una f_s resultante de 1024, con lo que se ha conseguido una mejor cancelación del complejo QRS y una mayor longitud de las series de parámetros espectrales.

3. Métodos

El análisis de los registros de ECG se ha realizado en cinco pasos fundamentales: extracción de la AA, cálculo del espectrograma, construcción de las series de parámeteros espectrales, cálculo de la $SampEn$ en los dominios de tiempo y frecuencia, y análisis discriminante.

La extracción de la AA requiere el uso de procesado no lineal, dado que la AA y la actividad ventricular (AV) se encuentran solapadas en frecuencia y, en consecuencia, no se pueden separar mediante simple filtrado lineal. La técnica utilizada para la extracción ha sido la substracción del complejo promedio (ABS) [7]. El espectrograma de la AA se ha calculado usando ventanas tipo Hamming de 1024 muestras de longitud y solapamiento del 75 %. A partir del espectrograma se han extraído 12 parámetros espectrales, de manera que se han obtenido 12 series matemáticas. A continuación, la $SampEn$ de estas series de parámetros espectrales y la $SampEn$ de la AA en el dominio temporal se han combinado en un análisis multivariante. La selección de variables se ha realizado por el procedimiento *forward stepwise* mediante minimización de la distancia de Mahalanobis [8].

Para cada instante del espectrograma, se han extraído las

frecuencias correspondientes al primer y segundo máximo del espectro (f_{p1} y f_{p1}) y sus correspondientes amplitudes (A_1 y A_2), tal como aparece en la Figura 1. Para obtener los parámetros espectrales con mayor exactitud se ha realizado previamente una interpolación por ceros del espectrograma para conseguir un paso en frecuencia de 0.01 Hz.

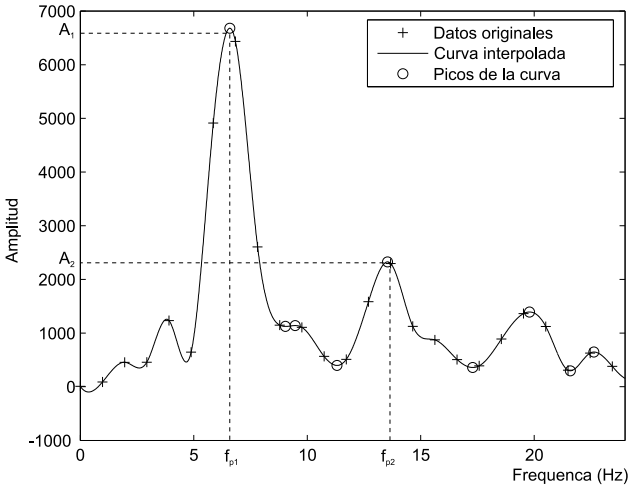


***Figura 1**. Ejemplo de espectro de la AA y de sus parámetros espectrales f_{p1}, f_{p2}, A_1 and A_2.*

El siguiente parámetro espectral calculado ha sido la concentración espectral (SC), definida como sigue [9]:

$$SC = \frac{\sum_{f=0,82f_{p1}}^{1,17f_{p1}} P_{AA}(f)}{\sum_{f=0}^{0,5f_s} P_{AA}(f)} \quad (1)$$

donde P_{AA} es la densidad espectral de potencia de la señal AA f es el vector de frecuencias, f_s es la frecuencia de muestreo (1024 Hz), y f_{p1} es la frecuencia de pico principal de la AA. También se han obtenido otros dos parámetros relacionados con el ancho de banda del lóbulo principal: el ancho a 3 dB del pico, $w3dB$, y la potencia en la banda de 3 dB de dicho pico, $pb3dB$ [10]. Los dos parámetros derivados Δf_p y $\bar{A}_2$ hacen referencia al perfil espectral de la AA, siendo similares a los definidos en [11] para el perfil espectral logarítmico. El primero de ellos representa la distancia normalizada entre f_{p1} y f_{p2}, y se puede expresar como:

$$\Delta f_p = \frac{(f_{p1} - f_{p2})}{f_{p1}} \quad (2)$$

El segundo de los parámetros derivados es la amplitud normalizada del segundo pico, definido como:

$$\bar{A}_2 = \frac{A_2}{A_1} \quad (3)$$

También han sido calculadas, como una medida de dispersión, la desviación de las frecuencias de primer y segundo pico respecto a su valor medio:

$$d_1 = f_{p1} - \boldsymbol{E}(f_{p1}) \quad (4)$$

$$d_2 = f_{p2} - \boldsymbol{E}(f_{p2}) \quad (5)$$

donde $\boldsymbol{E}(\cdot)$ representa la función esperanza matemática. Finalmente, la frecuencia principal (MF) se obtiene como el centro de masas del espectro:

$$MF = \frac{\sum_{f=0}^{0,5f_s} |FT_{AA}(f)| \cdot f}{\sum_{f=0}^{0,5f_s} f} \quad (6)$$

donde FT_{AA} es la transformada de Fourier de la AA. Este parámetro ha sido previamente utilizado en otros trabajos para caracterizar la fibrilación ventricular [12].

Tanto la Entropía Aproximada ($ApEn$) [4] como la $SampEn$ [5] miden la regularidad de las series. Es decir, cuantifican lo predecible que son las series dependiendo del número de veces que aparecen ciertos patrones repetitivos en ellas. La $SampEn$ aparece como una evolución natural de la $ApEn$ con el objetivo de reducir el sesgo introducido por este estimador [5]. La definición de $SampEn$ se puede realizar de la siguiente manera:

Sea $x[n]$ una serie temporal de longitud N. La distancia entre dos patrones cualesquiera de las series, $X_m(i)$, $X_m(j)$, de longitud m se define como:

$$d[X_m(i), X_m(j)] = \text{máx}(|x(i+k) - x(j+k)|) \quad (7)$$

Dado un patrón $X_m(i)$, se calcula $B_i^m(r)$ como:

$$B_i^m(r) = \frac{1}{N-m-1} B_i \quad (8)$$

donde B_i es el número de patrones de longitud m que cumplen $d[X_m(i), X_m(j)] < r$ con $1 \leq i, j \leq N-m, j \neq i$, y r es el parámetro que define el criterio de similitud entre parámetros [4]. A continuación $B^m(r)$ se calcula como:

$$B^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{n-M} B_i^m(r) \quad (9)$$

Definiendo $A_i^m(r)$ y $A^m(r)$ de la misma manera que $B_i^m(r)$ pero considerando ahora patrones de longitud $m+1$, $SampEn$ se mediante la siguiente expresión:

$$SampEn(m, r) = -\ln\left\{\frac{A^m(r)}{B^m(r)}\right\} \quad (10)$$

Pincus sugiere utilizar los valores $m = 1$ o $m = 2$ y tomar r entre 0,1 y 0,25 veces la desviación típica de la serie matemática [4]. En nuestro caso hemos elegido m igual a 2 y r igual a 0.2.

4. Resultados

Los resultados de la prueba *t* de Student aplicada a la $SampEn$ de las series matemáticas del grupo de aprendizaje se resumen en la Figura 2. Estos resultados revelan que es posible diferenciar la FA que termina de la que no

	Coeficiente canónico
$SampEn$ de f_{p1}	1,880
$SampEn$ de AA	1,662
$SampEn$ de Δf_p	0,816

***Tabla 1**. Coeficientes canónicos estandarizados de la función discriminante*

lo hace en seis de los doce parámetros estudiados, considerando que un parámetro es relevante cuando su significación bilateral es menor que 0,05. Estos seis parámetros relevantes son f_{p1}, f_{p2}, Δf_p, A_1, d_1 y SC, cuyas significaciones bilaterales son, respectivamente, 0.001, 0.005, 0.003, 0.004, 0.015, y 0.001. El valor medio de $SampEn$ de los registros tipo N es mayor que el de los tipo T para todos los parámetros relevantes. Para el resto de parámetros la significación bilateral obtenida ha sido menor que 0.05, luego han sido considerados matemáticamente irrelevantes. En consecuencia, sólo los parámetros relevantes han sido tenidos en cuenta en el análisis discriminante.

Por otro lado, la $SampEn$ de la AA también ha sido calculada, obteniéndose una diferencia media entre grupos N y T de 0.25081, correspondiendo el valor más alto al grupo N, siendo la significación bilateral resultante de la prueba *t* igual a 0,004. Este hecho sugirió incluir la $SampEn$ de la AA en el análisis discriminante junto con la $SampEn$ de los parámetros espectrales, lo que hizo posible combinar la información del dominio de la frecuencia con la del dominio del tiempo.

La función discriminante obtenida es un plano dado por la ecuación $x_3 = 0{,}0355 \cdot x_1 + 1{,}6 \cdot x_2 + 0{,}4653$, donde x_1, x_2 y x_3 representan la $SampEn$ de f_{p1}, Δf_p y la AA, respectivamente. Los coeficientes canónicos normalizados de la función discriminante se representan en la Tabla 1. Estos coeficientes han sido ordenados en la tabla por orden de importancia en la función discriminante. El pequeño valor de significación obtenida por la prueba lambda de Wilks, ($p < 0{,}0001$), indica el alto poder discriminatorio de la función. Todos los casos utilizados para crear el modelo, esto es, los correspondientes al grupo de aprendizaje, fueron clasificados correctamente. En lo que respecta al grupo de test, 15 de 16 de tipo N y 13 de 14 de tipo T fueron correctamente clasificados (ver Tabla 2). Expresando estos resultados en porcentajes, se tiene que un 100 % de los casos de aprendizaje y un 93,33 % (93,75 % del grupo N y 92,86 % del grupo T) de los casos de test fueron clasificados correctamente.

El análisis discriminante ha proporcionado una mejora del 5 % para el grupo de aprendizaje y del 6.66 % para el grupo de test respecto al análisis univariante utilizando la $SampEn$ de f_{p1}, que es el parámetro más significativo de la prueba *t*. Los resultados del análisis univariante se esquematizan en la Figura 3, donde el valor de umbral 0.1173 se ha fijado, considerando el grupo de aprendizaje, para una especificidad del 91 % y una probabilidad de falsa alarma del 14 %

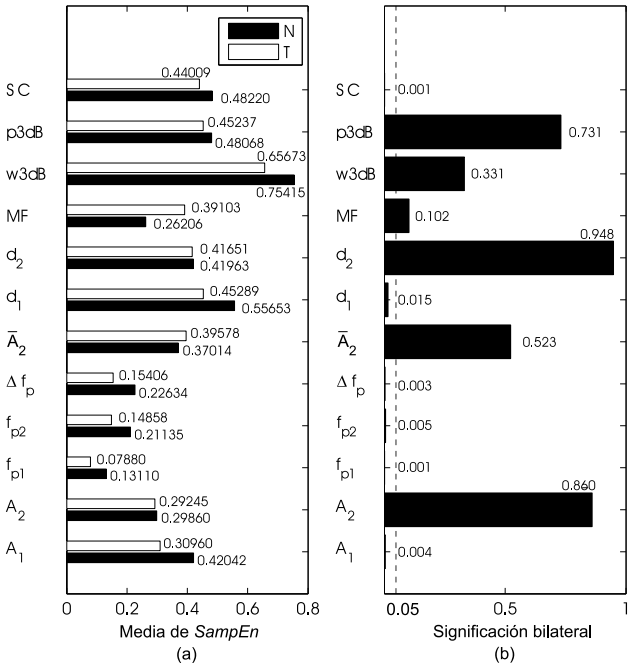


***Figura 2**. Resutados de la prueba t de Student para todos los parámetros espectrales. a) Valor medio de $SampEn$ para los grupos N y T, b) Significación bilateral de $SampEn$ entre ambos grupos*

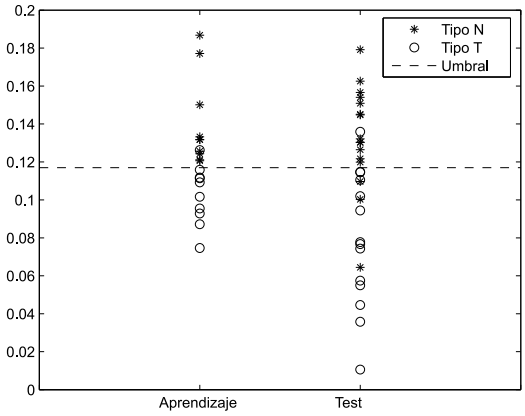


***Figura 3**. Clasificación de episodios tipo N y T usando un valor de umbral para la $SampEn$ de f_{p1} igual a 0.1773.*

		Tipo	Grupo predicho		Total
			N	T	
Aperndizaje	Número	N	10	0	10
		T	0	10	10
	%	N	100	0	100
		T	0	100	100
Test	Número	N	15	1	16
		T	1	13	14
	%	N	93,75	6,25	100
		T	7,14	92,86	100

***Tabla 2**. Registros N y T correctamente clasificados para los grupos de aprendizaje y test utilizando análisis discriminante*

5. Discusión y conclusiones

En este artículo se ha introducido un un nuevo método para predecir la terminación de episodios de FA. Este método se basa en la regularidad matemática de los parámetros espectrales. La prueba *t* ha revelado la existencia de diferencias significativas en las medias en seis de los doce parámetros espectrales estudiados. Consecuentemente, la selección del los parámetros espectrales, basada en trabajos previos sobre la FA, puede ser considerada adecuada. La prueba *t* revela que el valor medio de $SampEn$ de los parámetros relevantes es mayor en el caso del los episodios de FA que no terminan espontáneamente, lo que puede interpretarse como una menor regularidad de las series matemáticas. Esta regularidad matemática podría estar relacionada con la organización espacial de la activación auricular durante los episodios de FA.

Por otro lado, el porcentaje de mejora en la predicción de la terminación de la FA proporcionada por el análisis discriminante puede resultar de gran importancia para la práctica clínica regular, lo cual hace recomendable tanto su uso como el continuar investigando en esta línea.

En resumen, se ha introducido un nuevo método basado en la regularidad matemática de parámetros espectrales como una manera original y mejorada de predecir la evolución de la FA. A partir de los resultados podemos concluir que el tipo de FA no afecta solamente al valor de los parámetros espectrales, sino también a su variabilidad en el tiempo. Estos buenos resultados hacen de este método una herramienta útil que puede ayudar al tratamiento de la FA.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto TEC2007–64884 del Ministerio de Educación y Ciencia.

Referencias

[1] Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. CC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 2001;38(4):1266/I–1266/LXX.

[2] Langley P, Bourke JP, Murray A. Frequency analysis of atrial fibrillation. In Proc.Int.Conf on Computers in Cardiology. 2000; 65–68.

[3] Stridh M, Sörmno L, Meurling C, Olsson B. Characterization of atrial fibrillation using the surface ECG: time-dependent spectral properties. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2001;48(1):19–27.

[4] Pincus SM. Approximate entropy (ApEn) as complexity measure. Chaos 1995;5(1):110–117.

[5] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; (278):H2039–H2049.

[6] Hornero R, Abasolo D, Jimeno N, I SC, Poza J, Aboy M. Variability, regularity and complexity of time series generated by schizophrenic patients and control subjects. EEE Transactions on Biomedical Engineering 2006;53(2):210–218.

[7] Slocum J, Sahakian A, Swiryn S. Diagnosis of atrial fibrillation from surface electrocardiogram based on computer-detected atrial activity. Journal of Electrocardiology 1992;25(1):1–8.

[8] Krzanowski WJ. Principles of Multivariate Analysis. Oxford University Press, 1988.

[9] Castells F, Rieta JJ, Millet J, Zarzoso V. Spatiotemporal blind source separation approach to atrial activity estimation in atrial tachyarrhythmias. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2005;52(2):258–267.

[10] Chiarugi F, Varanini M, Cantini F, Conforti F, Vrouchos G. Noninvasive ECG as a tool for predicting termination of paroxysmal atrial fibrillation. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2007; 54(8):1399–1406.

[11] Stridh M, Bollmann A, Olsson SB, Sörnmo L. Detection and feature extraction of atrial tachyarrhythmias. IEEE engineering in medicine and biology 2006;25(6):31–39.

[12] Clayton RH, Murray A. Comparison of techniques for time-frequency analysis of the ECG during human ventricular fibrillation. IEE Proc Sei Meas Technol 1998;145(6):301–306.

Caracterización de limitaciones de flujo inspiratorio durante el sueño mediante un modelo exponencial

C. Morgenstern[1,2], R. Jané[1,2], M. Schwaibold[3], W. Randerath[4]

[1] Departamento ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España, {christian.morgenstern}@upc.edu

[2] Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) y CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

[3] MCC-Med GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania

[4] Klinikum Bethanien, Solingen, Alemania

Resumen

Determinar la incidencia de limitaciones de flujo inspiratorio (LFI) es de importancia para diagnosticar diferentes patologías en pacientes que sufren de trastornos respiratorios durante el sueño (TRS). Este estudio propone un nuevo modelo exponencial que caracteriza la relación entre presión esofágica y flujo respiratorio, tanto para inspiraciones normales, como inspiraciones con incidencia de LFI. Este nuevo modelo es prometedor, al alcanzar una sensibilidad de 93% y una especificidad de 91%, superando a otros modelos existentes. Nuestro modelo obtuvo igualmente el menor error cuadrático al estimar la resistencia en presión máxima. Adicionalmente se realizaron tests estadísticos para determinar si los coeficientes del modelo exponencial permiten una clasificación alternativa de LFI.

1. Introducción

Los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) son un grupo de trastornos caracterizados por anomalías en el patrón respiratorio durante el sueño [1]. Los TRS pueden manifestarse en forma de apneas, hipoapneas, ronquidos o limitación de flujo inspiratorio (LFI). La estimación de la incidencia de LFI es relevante para el diagnóstico del síndrome de la vía área superior (UARS) [2] que está caracterizado por episodios repetitivos de LFI con decrecimientos en la presión esofágica, resultando en micro-despertares recurrentes [3]. Actualmente la medición de presión esofágica sigue siendo considerada la técnica "gold-standard" en la medición de esfuerzo respiratorio y como la prueba de mayor calidad para detectar TRS [1]. En un episodio de LFI durante el sueño, la relación entre presión esofágica y el flujo respiratorio (P/V) de una inspiración tiene propiedades no-lineales [3,4,6].

La relación P/V de una inspiración en estado despierto fue óptimamente caracterizada por la ecuación polinomial de Rohrer [5]. Pero en el año 2000, Tamisier et. al [6] demostraron que una ecuación hiperbólica, como había sido propuesta por Hudgel et al. [7], aproximaba de forma más exacta la relación P/V durante el sueño. En el año 2002 Mansour et al. [8] propusieron una ecuación polinómica de 3er grado como un mejor modelo para reproducir la relación P/V que caracteriza las inspiraciones con LFI durante el sueño.

En una primera aproximación para cuantificar la severidad de LFI, Hosselet et al. [3] utilizaron la relación P/V para diferenciar entre 3 patrones diferentes de contornos respiratorios (contorno normal, intermedio y "flattened"). En una aproximación similar, Clark et al. [4] sub-clasificaron inspiraciones en 4 niveles con severidad ascendente. Sin embargo sólo fueron capaces de reproducir matemáticamente (ver ecuac. 1) los niveles 1 (sin LFI) y nivel 2 (LFI moderado), pero no fueron capaces de modelar los niveles de LFI más severos 3 y 4.

$$\dot{V}(P) = a \cdot P^b \qquad (1)$$

siendo $\dot{V}$ el flujo respiratorio, P la presión esofágica y a y b los coeficientes de la ecuación.

El objetivo de este trabajo es presentar una nueva ecuación exponencial capaz de modelar matemáticamente la relación P/V de inspiraciones con y sin LFI. Tras presentar este nuevo modelo, se comparará su capacidad de caracterización con la de los otros modelos mencionados.

2. Metodología

2.1. Sujetos

Once sujetos se sometieron a polisomnografía (PSG) nocturna (Somnolab Weinmann GmbH, Hamburg, Alemania) en los laboratorios del hospital *Klinikum Bethanien* en Solingen, Alemania, según un nuevo protocolo diseñado completamente para los propósitos mencionados y aprobado por el comité de ética del hospital. La señal de flujo respiratorio fue obtenida mediante una cánula nasal y una frecuencia de muestreo de 32Hz. Se ha demostrado que estos dispositivos son capaces de detectar de forma fiable eventos respiratorios como ronquidos, apneas o LFI [9]. Se obtuvo igualmente de forma sistemática la señal del presión esofágica (catéter UniTip por UNISENSOR AG, Attikon, Suiza y un amplificador ISOPRE-P, Standard instruments GmbH, Karlsruhe, Alemania) con una frecuencia de muestreo de 16Hz. Entre las otras señales fisiológicas obtenidas se incluía el SpO2, posición corporal, pulso y pletismograma (cinturones de inducción (ProTech, Services Inc,

Mukilteo, WA, USA) alrededor del tórax y el abdomen), con una frecuencia de muestreo de 32Hz respectivamente. Igualmente se obtuvieron 2 canales EEG (C3/C4), 2 EOG (der./izq.), 1 EMG de barbilla, 1 EMG de pierna y 1 canal ECG con una frecuencia de muestreo de 256Hz respectivamente. Las fases de sueño fueron clasificadas manual- y automáticamente mediante el algoritmo ARTISANA [10]. Las apneas y otros eventos respiratorios fueron clasificados según los criterios estándar [1].Los diez pacientes presentaron un rango de valores para el índice de apnea-hipoapnea (AHI) de 1.8 – 46.9.

2.2. El modelo exponencial

Como se ha comentado anteriormente, la relación P/V muestra un carácter lineal para inspiraciones no-LFI y un carácter no-lineal para inspiraciones LFI [3,4,6,8]. Muchas observaciones han sido realizadas ya sobre el segmento lineal de la relación P/V de inspiraciones LFI. Pero, en nuestra opinión, es el segmento no-lineal el que contiene la información relacionada con la LFI, ya que indica si el flujo respiratorio se estanca o incluso desciende, a pesar de la presión descendiente. Por tanto, cualquier ecuación que se ponga como objetivo el reproducir fiablemente el comportamiento de inspiraciones LFI debe tomar especialmente el segmento no-lineal en consideración.

A pesar que la ecuac. (1) sólo es capaz de modelar relaciones P/V lineales, conjeturamos que podía ser usada como base para un modelo más complejo. Si complementamos la ecuación 1 con un término exponencial, la ecuación resultando (ecuac. 2), posee unas características interesantes: para diferentes combinaciones de coeficientes, dos, uno o ningún punto de inflexión aparecerán en $P = -\frac{b \pm \sqrt{b}}{c}$, y un extremo en $P = -\frac{b}{c}$ si los coeficientes *b* y *c* tienen signos opuestos. Por tanto, conjeturamos que la ecuac. 2 podría modelar relaciones P/V tanto lineales como no-lineales.

$$\dot{V}(P) = a \cdot P^b \cdot e^{cP} + d \qquad (2)$$

con la variable *P* y los cuatro coeficientes (*a*-*d*).

2.3. Pre-procesado y detección de inspiraciones

El pre-procesado es esencial para una caracterización exitosa de la LFI. Las señales de flujo y presión esofágica (Pes) presentaban ruido, artefactos técnicos y disturbios fisiológicos (p.ej. picos positivos en la señal de Pes por tragar) que tuvieron que ser reducidos. Ya que la información más importante de la LFI se encuentra en el contorno de la inspiración en la señal de flujo, el filtrado tuvo que ser realizado cuidadosamente para no alterar el patrón de la señal con filtros *moving-average* (MA).

Además del filtrado, una detección robusta del inicio y final de los periodos inspiratorios en las señales filtradas de flujo y Pes es esencial para el análisis LFI. La señal de flujo mostraba un línea de base aprox. constante que tuvo que ser sustraída. Igualmente se hizo un análisis adicional de la pendiente para eliminar pequeñas oscilaciones al inicio y al final de la inspiración. La línea base de la señal Pes mostraba importantes desviaciones durante toda la noche, dificultando de la separación entre inspiración y expiración. Por tanto la línea base fue estimada mediante una ventana deslizante de 1600 puntos (50s). El inicio y final de las inspiraciones fueron detectados mediante cruzamiento de la "línea cero" tras haber sustraído el offset de la línea base. Se aplicaron toda una serie de criterios para evitar artefactos y posibilitar una detección robusta de la inspiración, como son: amplitud mínima de la inspiración, duración mínima, etc.

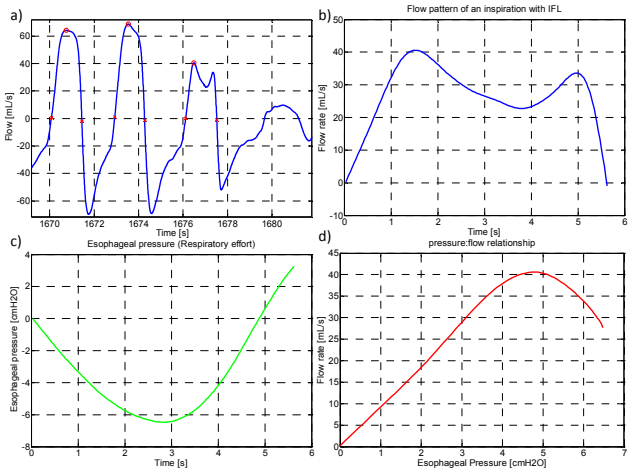


Figura 1. *Ejemplo de una inspiración con LFI detectada en la señal de flujo (a). La inspiración presenta un contorno no-sinusoidal característico (b), mientras que su señale de Pes (c) muestra un esfuerzo respiratorio normal. La relación P/V (d) de esta inspiración presenta un comportamiento no-lineal, indicando LFI.*

Se identificó un desvío temporal variable de origen fisiológico entre los segmentos correspondientes de la señal de flujo y Pes durante toda la noche. Para poder eliminar este desvío, las parejas de flujo-Pes fueron sincronizadas. Así pues se localizó primero el máximo de flujo más cercano (temporalmente) a un mínimo de presión. Entonces se distribuyó de forma homogénea la duración de la inspiración de flujo alrededor del mínimo de presión para establecer un inicio y final de inspiración en la señal Pes equivalentes.

2.4. Caracterización de LFI

Tras la fase de pre-procesado, todas las inspiraciones estaban disponibles en forma de parejas flujo-Pes (fig. 2 b,c). Como los valores tras el mínimo de presión no contienen información relevante para la LFI (puesto que la presión ya está en fase incremental) [4], las inspiraciones de flujo y presión fueron cortadas a partir del valor temporal correspondiente al mínimo de Pes. Los valores de Pes fueron igualmente transformados a valores absolutos, ya que la ecuación hiperbólica sólo soporta la regresión para valores positivos de Pes [7,8].

La regresión fue realizada para todas las relaciones P/V para estimar los coeficientes correspondientes de los modelos hiperbólico [7], polinomial [8] y el nuevo modelo exponencial (fig. 3).

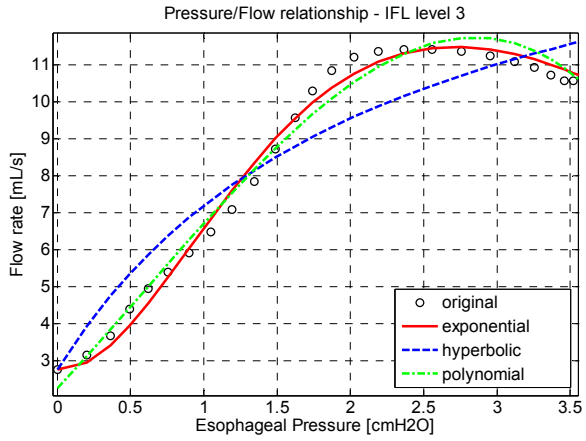


Figura 2. *Ejemplo de una relación presión/flujo de una inspiración clasificada como LFI nivel 3. Las predicciones de la función exponencial (rojo) hiperbólica (azul) y polinomial (verde) son mostradas tras regresión LS sobre los valores originales (círculos).*

La regresión se realizó mediante un algoritmo estándar de *least-square* (LS) que minimiza el cuadrado de los residuos *S*:

$$\min(S) = \sum_{i=1}^{n} r_i^2 = \sum_{i=1}^{n} \left(y_i - \hat{y}_i \right)^2 \qquad (3)$$

Siendo r_i el residuo del punto de datos *i* para un total de *n* puntos, mientras que y_i es el valor observado y $\hat{y}_i$ el valor estimado.

Para estimar la variabilidad de las predicciones del modelo en comparación con los valores originales, se utilizó el coeficiente de determinación, que viene definido como el cuadrado del coeficiente de correlación, o, alternativamente, por la *sum of squared errors* (SSE) y la *total sum of squares* (SST):

$$R^2 = 1 - \frac{SSE}{SST} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n} \left(y_i - \hat{y}_i \right)^2}{\sum_{i=1}^{n} \left(y_i - \bar{Y} \right)^2} \qquad (4)$$

siendo $\bar{Y}$ el valor medio de los valores observados. La clasificación de LFI se realizó primero sobre la relación P/V de la serie de datos original. Tras determinar los coeficientes de cada modelo mediante regresión, la clasificación se realizó entonces sobre la relación P/V de la serie de datos predicha por cada modelo matemático. La clasificación de LFI se realizó primero mediante los criterios de Clark [4] (Tabla 1). Escogimos los criterios de Clark por estar basados sobre los criterios clásicos de clasificación pero permitiendo una cierta cuantificación de LFI, separando las inspiraciones en 4 niveles diferentes. De todas maneras se realizó la clasificación entre inspiraciones LFI y no LFI mediante criterios clásicos, para poder comparar los resultados con otros estudios publicados [4, 6, 7]. LFI se ha definido clásicamente como un decrecimiento mínimo de presión intratorácica/esofágica de 1 cmH_2O sin un correspondiente incremento de flujo respiratorio [1,3,4,6].

Finalmente se estimó la resistencia respiratoria sobre la presión mínima [6] para la serie original y predicha de datos:

$$R = \frac{P}{\dot{V}} \qquad (5)$$

Nivel	Criterio 1		Criterio 2
1	$\dot{V}(P) = a \cdot P^b$ con b >= 0.8		
		Y	no nivel 3 o 4
2	$\dot{V}(P) = a \cdot P^b$ con b < 0.8		
		Y	no nivel 3 o 4
3	$\frac{\partial \dot{V}}{\partial P} = 0$ para ΔP = 1cmH$_2$0	O	$\frac{\partial \dot{V}}{\partial P} \le 0$ para 0.75< ΔP <2cmH$_2$0
4	$\frac{\partial \dot{V}}{\partial P} < 0$ para ΔP = 1cmH$_2$0	O	$\frac{\partial \dot{V}}{\partial P} \le 0$ para ΔP >= 2cmH$_2$0

Tabla 1. *Criterios de clasificación de Clark*

2.5. Clasificación basada en coeficientes

Una vez se obtuvieron los coeficientes (*a, b, c*) de la ecuación exponencial mediante regresión y se habían separado en los 4 niveles, se realizaron análisis no-paramétricos de Mann-Whitney-U (SPSS v.15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para demostrar que los coeficientes individuales mostraban diferencias significativas ($p < 0.05$) entre cada nivel.

3. Resultados

Cuando se aplicaron los criterios de clasificación clásicos, se clasificaron 3395 inspiraciones con LFI y 17176 sin LFI. El modelo exponencial obtuvo una sensibilidad de 0.89 y una especificidad de 0.97, superando a los modelos hiperbólico y polinomial (Tabla 2). Cuando se aplicaron los criterios de clasificación de Clark, 9283 inspiraciones fueron clasificadas como nivel 1, 7358 como nivel 2, 614 como nivel 3 y 3316 como nivel 4. El modelo exponencial mostró también en este caso los mejores resultados en la clasificación (Tabla 3). El modelo hiperbólico obtuvo unos resultados pobres para los niveles LFI 3 y 4. Todos los niveles tuvieron problemas clasificando el nivel 3.

Para el coeficiente medio de determinación se obtuvieron resultados similares para los modelos polinomial y exponencial (Tablas 2 y 3), mientras que el modelo hiperbólico obtuvo únicamente una media baja para las inspiraciones con LFI y los niveles 3 y 4. El modelo exponencial obtuvo también el menor valor medio del *mean square error* (MSE=0.002) cuando se estimó la resistencia en presión máxima, en comparación con el modelo hiperbólico (MSE=0.004) o el polinomial (MSE=0.03).

Para el modelo exponencial, los tests no-paramétricos de Mann-Whitney-U tests indicaron que existían diferencias

significativas ($p < 0.05$) en la mayoría de los casos para los coeficientes *a, b* y *c* entre los 4 niveles. Sin embargo, en algún caso, no se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) para los coeficientes *b* entre los niveles 1:3 y/o 2:4 y para los coeficientes *a* y/o *b* para los niveles 3:4. Cuando se aplicaron los criterios de clasificación clásicos, se encontraron diferencias significativas ($p < 0.001$) entre todos los coeficientes de inspiraciones con y sin LFI.

4. Discusión

La capacidad de clasificación y reproducción de los modelos fue testeada sobre un total de *20,571* inspiraciones, lo cual supone un incremento significativo en inspiraciones que en estudios previos [4, 6, 8]. Este hecho y los valores medios de R^2 superiores que han sido alcanzados [6, 8], demuestran la estabilidad de la fase de pre-procesado del sistema aquí presentado.

El nuevo modelo exponencial muestra una sensibilidad media global de un 93% y una especificidad de un 91%, superando los valores de los otros modelos. Igualmente presentó el menor MSE medio cuando se estimó la Resistencia en presión mínima. Por tanto, este modelo parece ser una técnica prometedora para la reproducción y clasificación de curvas LFI. El modelo hiperbólico mostró una capacidad de clasificación pobre para inspiraciones LFI e inspiraciones de los niveles 3 y 4, lo cual no es sorprendente. Una hipérbola está muy limitada a la hora de modelar el segmento no-lineal de la relación P/V de una inspiración con LFI, ya que su asíntota le impide reproducir flujo descendiente para presión descendiente. A pesar que los valores medios del coeficiente R^2 indican que la capacidad de predicción de los modelos polinomial y exponencial era similar, pudimos observar que el hecho de conseguir un alto valor en el coeficiente R^2 no implicaba necesariamente una correcta clasificación del nivel de LFI. La mayoría de los errores de clasificación LFI ocurrieron por problemas de reproducción del segmento no-lineal del diagram P/V. Por tanto, recomendamos para futuros estudios, ponderar el segmento no-lineal de la relación P/V de inspiraciones LFI. Los tres modelos tuvieron problemas clasificando el nivel 3 porque no fueron capaces de reproducer fielmente el estancamiento de flujo característico de este nivel.

Las diferencias significativas encontradas para los niveles de los coeficientes del modelo exponencial abren la posibilidad de desarrollar un nuevo sistema de clasificación de LFI basado únicamente en los valores de coeficientes.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido cofinanciado por la beca 2007FIC00933 de la Generalitat de Catalunya y por el Ministerio de Educación y Ciencia bajo el proyecto TEC2007-68076-C02-01

Tipo		Polinomial	Hiperbólico	Exponencial
no-LFI	Se	0.95 (0.97)	0.99 (0.94)	0.96 (0.97)
	Sp	0.79	0.03	0.84
LFI	Se	0.86 (0.92)	0.02 (0.68)	0.89 (0.92)
	Sp	0.96	0.99	0.97

Tabla 2. *Resultados de la clasificación con criterios clásicos – Sensibilidad (se), Especificidad (Sp), media del coeficiente R^2 (en paréntesis)*

Nivel		Polinomial	Hiperbólico	Exponencial
1	Se	0.89 (0.99)	0.96 (0.96)	0.99 (0.99)
	Sp	0.87	0.64	0.88
2	Se	0.90 (0.98)	0.96 (0.96)	0.92 (0.98)
	Sp	0.86	0.75	0.94
3	Se	0.34 (0.95)	0.003 (0.86)	0.25 (0.94)
	Sp	0.89	0.75	0.94
4	Se	0.89 (0.92)	0.01 (0.68)	0.90 (0.92)
	Sp	0.85	0.92	0.91
Media	Se	0.88	0.79	0.93
	Sp	0.87	0.73	0.91

Tabla 3. *Resultados de la clasificación con criterios de Clark*

Referencias

[1] The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, Sleep–Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research, SLEEP, Vol. 22, No. 5, 1999

[2] Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome" Chest 104:781–787 1993

[3] Hosselet J., Norman R., Ayappa A.,Rapoport D., Detection of Flow Limitation with a Nasal Cannula/ Pressure Transducer System, Am J Respir Crit Care Med Vol 157. pp 1461–1467, 1998

[4] S. A. Clark et al., Assessment of Inspiratory Flow Limitation Invasively and Noninvasively during Sleep, Am J Resp Crit Med, 158, 713-722, 1998

[5] Rohrer F. The resistance in the human airway and the influence of branching of bronchial systems on frequency of breathing at different lung volumes. Pflügers Arch 162:255-299, 1915

[6] R. Tamisier, J. L. Pepin, B. Wuyam, R. Smith, J. Argod and P. Levy Characterization of pharyngeal resistance during sleep in a spectrum of sleep-disordered breathing", Journal of Applied Physiology 89:120-130, 2000.

[7] Hudgel D., Hendricks C., Hamilton H., Characteristics of the upper airway pressure-flow relationship during sleep", Journal of Applied Physiology, 64(5), pp. 1930-1935, 1988

[8] Mansour K., Rowley J., Meshenish A., Shkoukani M., Badr M., A mathematical model to detect inspiratory flow limitation during sleep", *J Appl Physiol* 93:1084-1092, 2002

[9] Ayappa I. et al., Non-Invasive Detection of Respiratory Effort-Related Arousals (RERAs) by a Nasal Cannula/Pressure Transducer System, Sleep, Vol. 23, No. 6, 2000

[10] Schwaibold M. et al. Multicenter study on the variability of the sleep stage scoring algorithm ARTISANA compared to human experts - Part II: validation phase, Eur Resp J, 26, Suppl 49, 114s, 2005

Efecto de la lidocaína sobre la restitución eléctrica y la vulnerabilidad

K. Cardona[1], J. Saiz[1], JM (Jr). Ferrero[1], M. Martínez[2], G. Moltó[3]

[1] Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería, UPV, Valencia, España, {kacarur1, jsaiz, cferrero}@eln.upv.es

[2] Grupo de Control Predictivo y Optimización Heurística, UPV, Valencia, España, mmiranzo@isa.upv.es

[3]Grupo de Redes y Computación de altas prestaciones, UPV, Valencia, España, {gmolto, vhernandez}@dsic.upv.es

Resumen

Las propiedades de la restitución del potencial de acción cardiaco y la velocidad de conducción (CV) han sido considerados determinantes a la hora de estudiar la estabilidad de las arritmias reentrantes. Asimismo, fármacos anti-arrítmicos como la lidocaína que bloquean el canal de sodio (Na^+) modifican la restitución de la CV. Varios estudios experimentales han demostrado como estos fármacos tienen efectos anti y pro-arrítmicos en determinadas condiciones. En este estudio, mediante simulaciones unidimensionales se observó el comportamiento de la lidocaína sobre la curva de restitución de la duración del potencial de acción (APD) y de la CV. Adicionalmente, se evaluó el efecto del fármaco sobre la vulnerabilidad del tejido a bloqueos unidireccionales en condiciones de isquemia aguda. En esté trabajo, se encontró como la lidocaína modificó la pendiente de la restitución, aplanando dicha curva. Este efecto fue mayor en bajos pH. Respecto a la ventana de bloqueo, se observó como 50 y 100 µmol/L de lidocaína la redujeron un 25 % y un 47 %, respectivamente. Estos resultados nos sugieren que la lidocaína presenta un efecto anti-arítmico.

1. Introducción

La duración del potencial de acción cardiaco (*action potencial duration* APD) es determinado en gran medida por el intervalo diastólico anterior (DI). La relación entre el APD y el DI podría determinar la dinámica cardiaca. Esta relación es conocida como curva de restitución eléctrica (ERC). Si la pendiente de la curva de ERC es mayor o igual a 1, una variación del APD o la aparición de alternancias eléctricas podrían ser los precursores para el desarrollo de arritmias ventriculares, particularmente de la fibrilación ventricular (VF) [1,2].

Una dinámica de inestabilidad genera una propensión a la sucesión de rupturas del frente de onda cuando se presentan reentradas. La dinámica de inestabilidad es causada por factores como la restitución del potencial de acción (AP), restitución del período refractario efectivo (ERP) y la restitución de la velocidad de conducción (CV). Esta inestabilidad incrementa la vulnerabilidad del tejido a la formación de reentradas [3,4]. En corazones que presentan lesiones isquémicas, la heterogeneidad generada hace que se aumente de manera significativa la vulnerabilidad a arritmias reentrantes como consecuencia del bloqueo unidireccional (UDB) desarrollado por la propagación del impulso a través del tejido afectado [5].

Por otra parte, fármacos anti-arrítmicos que bloquean los canales de sodio y potasio han sido limitados por su efecto pro-arrítmico, ya que se ha comprobado experimentalmente que este tipo de fármacos incrementan el riesgo a la muerta súbita debido a la VF [6,7].

Varios estudios clínicos han demostrado que después de presentarse un infarto al miocardio este tipo de fármacos son arritmogénicos [8]. No obstante, otras investigaciones han concluido que fármacos como la lidocaína podrían actuar sobre las rupturas del frente de onda incrementando la longitud de onda de los circuitos reentrantes [9]. Sin embargo, este mecanismo ha sido cuestionado por estudios experimentales en los cuales este fármaco tiene limitaciones a la hora de terminar la fibrilación.

Entender el mecanismo electrofisiológico que controla la estabilidad de la onda de reentrada, podría ayudar a definir las propiedades necesarias que deberá tener un fármaco anti-arrítmico para contrarrestar las rupturas del frente de onda causantes de la fibrilación. Las propiedades de la restitución del APD y la CV son consideradas unas importantes herramientas a la hora de establecer los efectos de un fármaco como la lidocaína en determinadas situaciones [10]. Como se conoce la lidocaína es un bloqueador del canal de sodio (Na^+), por lo que disminuye la corriente de sodio (I_{Na}), generando un retardo en la propagación del tejido [11].

Existen hipótesis en donde se promueve que el efecto de aplanamiento de la pendiente de la ERC podría ser benéfico a la hora de suprimir arritmias [12]. Paralelamente, fármacos bloqueadores del canal de Na^+ podrían de algún modo modificar la curva de restitución de la CV y otorgar al fármaco un efecto anti-arrítmico.

De esta forma, en este trabajo se pretende estudiar el efecto de la lidocaína sobre la curva de restitución del APD y la CV. Además, se estudiará la vulnerabilidad del tejido cuando se aplica un estímulo prematuro, para ello se utilizará el concepto de ventana de bloqueo (VB) definida como el intervalo de tiempo en el que se aplica un estímulo prematuro y éste puede propagarse pero no a lo largo de toda la fibra.

2. Métodos

Para el desarrollo de este trabajo se ha utilizado el modelo matemático de potencial de acción cardiaco desarrollado

por Luo y Rudy (fase II), para simular el potencial de acción en células ventriculares de cobaya [13].

Para la modelización del efecto de la lidocaína sobre el canal de Na^+, se utilizó una aproximación de la teoría propuesta por Starmer "*Guarder Receptor Theory (GRT)*" [14]. Adicionalmente, se incorporaron algunas modificaciones para modelizar la acción de la lidocaína como fármaco amina-amida. Este tipo de fármacos divide la fracción de canales bloqueados en dos: los canales bloqueados por la forma cargada del fármaco y los canales bloqueados por la forma neutra. Ambas formas de lidocaína juegan un rol importante a la hora de bloquear el canal de Na^+ cuando se presentan diferentes concentraciones extracelulares de hidrógeno. Varias observaciones experimentales han demostrado la dependencia de la lidocaína al pH y a la frecuencia de estimulación [15]. En la figura 2-1 se muestra el esquema de bloqueo desarrollado por este trabajo:

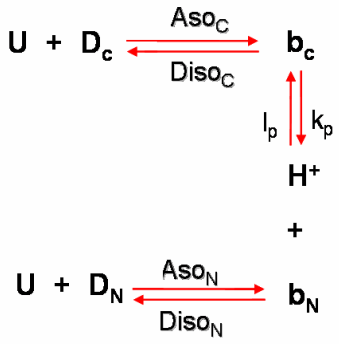


Figura 2.1 Esquema de asociación y disociación de la lidocaína

Donde:

$$Aso_C = m^3 hj \cdot k_C$$

$$Diso_C = m^3 hj \cdot l_C \cdot e^{-vF/RT}$$

$$Aso_N = m^3 hj \cdot k_A + m^3 (1-hj) \cdot k_I + (1-m^3) \cdot k_R$$

$$Diso_N = m^3 hj \cdot l_A + m^3 (1-hj) \cdot l_I + (1-m^3) \cdot l_R$$

Así, Aso_C, Aso_N, $Diso_C$ y $Diso_N$ representa la asociación para la forma de fármaco cargado y neutro, y la disociación para las mismas formas. Las k_x y l_x representan las constantes de asociación y disociación de los diferentes estados (x) en donde el fármaco puede unirse y separarse del receptor.

Para las curvas de restitución se utilizó un tejido uni-dimensional de 370 células, para diferentes valores de pH bajo condiciones de control y con 100µmol/L de lidocaína. Para la obtención del estado estacionario se aplicó en la célula # 0 un tren de 10 impulsos básicos S1, con una frecuencia de estimulación de 2 Hz y una intensidad de 1.5 mayor al umbral. Posteriormente, se aplicó un estímulo prematuro S2, el cual fue variado.

En condiciones de isquemia, se utilizó el mismo tamaño del tejido. Además, se han introducido todos los valores que representan la isquemia aguda: hipoxia, hiperkalemia y acidosis; se ha simulado el minuto 7 de isquemia. Para obtener la ventana de bloqueo (VB) se aplicó una estimulación básica (S1) de 10 estímulos para conseguir el estado estacionario. Se varió el intervalo de acoplamiento (CI) del estímulo prematuro para obtener los intervalos de tiempo de la VB. Tanto la estimulación básica como el estímulo prematuro fueron aplicados en el mismo lugar (célula # 0) como se indica en la figura 2-2.

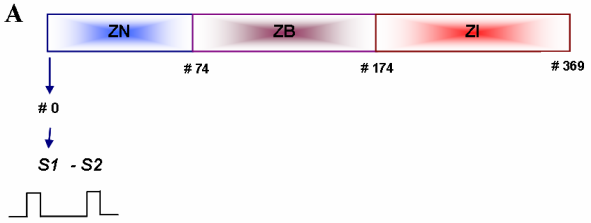


Figura 2.2 Esquema del protocolo de estimulación utilizado para obtener la ventana de bloqueo. S1-S2 aplicado en la célula # 0

3. Resultados y Discusión

En primera instancia se ha medido la curva de restitución en condiciones sin fármaco y con 100 µmol/ de lidocaína para diferentes valores de pH. En la figura 3-1A se observa el efecto de la lidocaína sobre la curva de restitución del APD. 100 µmol/L de lidocaína no generó modificaciones significativas en la pendiente de la curva ni en su forma. Sin embargo, al aplicar el estímulo prematuro en diferentes CIs, se encontró como la lidocaína genera un bloqueo de la propagación en CIs pequeños, figura 3-2B. En condiciones sin fármaco, el estímulo prematuro más cercano al último estímulo básico que se propagó fue con un BCL de 181 ms, mientras que en presencia de 100 µmol/L de lidocaína para los dos valores de pH estudiados, el estímulo prematuro que se propagó fue en un CI de 185 ms.

Experimental y computacionalmente se comprobó como la corriente I_{Na} es determinante sobre la propagación en un tejido, al igual que sobre la restitución de la CV. Por tal motivo, fármacos como la lidocaína que actúan sobre este canal producen modificaciones sobre la curva de la CV. Como se observa en la figura 3-2 la pendiente de la curva es mayor en condiciones de control, mientras que al introducir lidocaína ésta se vuelve más plana tanto para un valor de pH de 7.4 como para un pH de 6.4, siendo el pH menor el que más efecto tiene sobre la pendiente de la curva.

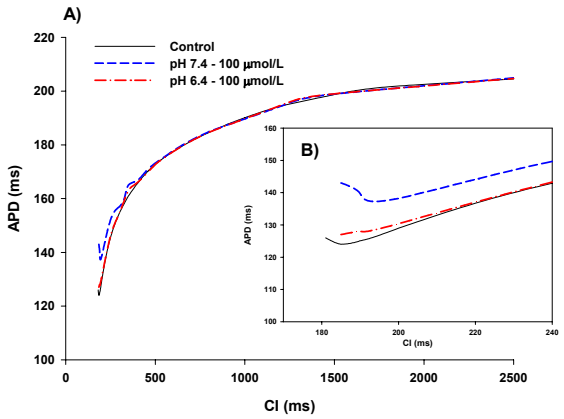


Figura 3.1 Curva de restitución del APD para un tejido unidimensional, para condiciones sin fármaco (línea continua) y en presencia de 100 µmol/L de lidocaína en dos diferentes valores de pH. pH 7.4 (línea discontinua); pH 6.4 (línea punteada).

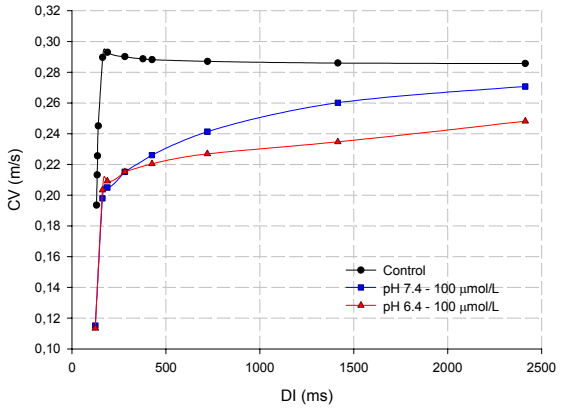


Figura 3.2 Curva de restitución de la CV, para condiciones sin fármaco (●); con 100 µmol/L de lidocaína en pH 7.4 (■) y en pH 6.4 (▲).

En nuestras simulaciones se observó como al reducir la I_{Na} por las diferentes concentraciones de lidocaína, la ERC fue modificada en rangos muy leves debido a la poca modificación que genera la lidocaína sobre el APD. En cambio, la lidocaína generó modificaciones significativas sobre la restitución de la CV, ya que decrementó la pendiente y la magnitud de esta curva, sugiriendo un posible efecto anti-rrítmico en intervalos diastólicos pequeños. Estos resultados también han sido obtenidos por Qu et al. en sus simulaciones [10]. Además, sugirieron que son las corrientes I_{Na} e I_{Ca} las principales responsables de la inclinación de la ERC. Cabe notar, como la lidocaína modificó levemente los rangos de CI en los cuales se producía una propagación, indicando un mínimo efecto sobre éste parámetro. Por otra parte, el efecto sobre la restitución de la CV fue mucho mayor, sugiriendo que esta diferencia entre los efectos del fármaco podrían alterar de manera significativa la vulnerabilidad a reentradas debido a su acción sobre la dispersión de la CV

Por otra parte, se estudió la ventana de bloqueo (VB) en condiciones de isquemia aguda específicamente en el minuto 7 después de la oclusión coronaria. Se obtuvieron los valores tanto para las condiciones de control (sin fármaco) como bajo la presencia de 50 y 100 µmol/L de lidocaína. Se encontraron 3 patrones de activación: uno donde la propagación del estímulo no se presentó (NP) debido a que el instante de estimulación prematura era demasiado cercano al último estímulo básico. Otro patrón fue el de bloqueo unidireccional (UDB) donde se presentó una propagación del estímulo pero éste fue bloqueado en alguna parte del tejido y por último, se observó una propagación completa del estímulo a través de toda la fibra. De esta forma, el límite inferior de la VB correspondió al CI donde el estímulo prematuro generó un PA, pero que fue bloqueado en algún punto de la fibra, causando un UDB y se consideró al límite superior al CI donde comienza la propagación completa.

Cuando se aplicó el tren de estímulos básicos y el estímulo prematuro en el mismo lugar, en condiciones de control se obtuvó una ventana de bloqueo de 51 ms donde el límite inferior fue encontrado en el CI de 159 ms y el límite superior en el CI de 210 ms, y es a partir de este instante de tiempo donde se produce una completa propagación del estímulo prematuro a través de todo el tejido. Bajo la presencia de 50 y 100 µmol/L de lidocaína se encontró que la VB fue disminuida un 25 % y 47 %, respectivamente. En la tabla 3-1 se encuentran los valores de sus límites inferiores y superiores.

Concentración (µmol/L)	*LI (ms)*	*LS (ms)*	*VB (ms)*
0	159	210	51
50	162	200	38
100	164	191	27

Tabla 3-1 Valores de los límites inferiores (LI) y superiores (LS) de la ventana de bloqueo (VB) para el minuto 7 de isquemia para diferentes concentraciones de lidocaína

En la figura 3-3A se presenta el patrón de propagación para un CI de 160 ms en donde se observó una propagación del estímulo prematuro bajo condiciones sin fármaco aunque éste fue bloqueado en la célula # 184. Bajo la presencia de lidocaína en este mismo CI se produjo un bloqueo completo de la propagación debido a que la célula # 0 se encontraba aún en refractario y no se propagó el potencial de acción. Por otra parte, en la figura 3-3B se presenta el patrón de activación encontrado para un CI de 190 ms en donde tanto en condiciones de control y en presencia de 100 µmol/L de lidocaína se presenta un UDB.

De esta forma, si la VB es ancha existe mayor probabilidad de que un estímulo prematuro sea bloqueado de forma unidireccional. Los resultados obtenidos

sugieren que bajo la presencia de lidocaína la VB fue reducida y tanto los límites inferiores como superiores se ven decrementados por el fármaco, con lo cual la lidocaína reduce la aparición de bloqueos unidireccionales, lo que indica un efecto antiarrítmico del mismo. Esta hipótesis también ha sido sugerida por diferentes estudios experimentales [16].

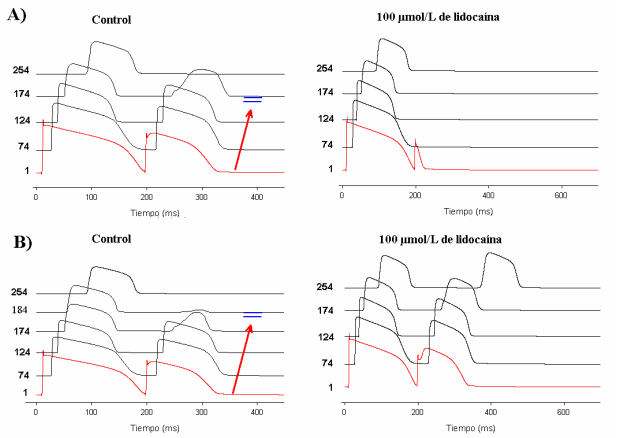


Figura 3.3 Patrones de propagación del estímulo prematuro en condiciones de control y con 100 µmol/L de lidocaína. A) Para un CI de 160 ms la propagación del estímulo prematuro en condiciones de control y bloqueo de dicho estímulo bajo la presencia de lidocaína; B) Para un CI = 190 ms se muestra un UDB en condiciones de control y bajo la presencia de lidocaína

4. Conclusiones

Al evaluar el efecto de la lidocaína sobre la restitución eléctrica se encontró que ésta apenas afecta a la curva de restitución de la duración del potencial de acción (APD), debido al leve cambio generado por la lidocaína sobre el APD. Sin embargo, la lidocaína sí tiene un efecto importante sobre la curva de restitución de la CV, efecto que se incrementa para valores bajos de pH

En cuanto a la ventana de bloqueo, la lidocaína la decrementó, siendo el límite inferior el más afectado por el fármaco proporcionando un efecto anti-arrítmico Éste efecto es consecuencia de la acción de la lidocaína principalmente sobre la I_{Na} que influye notablemente en la disminución de la CV y en menor medida sobre el ERP.

Agradecimientos

Por último agradecer el soporte financiero recibido por el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica del Ministerio de Educación y Ciencia de España (TIN2004-03602 y TEC2005-04199).

Referencias

[1] Fox, J. J., McHarg, J. L., and Gilmour, R. F., Jr., Ionic mechanism of electrical alternans, Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol, vol. 282, no. 2, Feb.2002, pp. H516-H530.

[2] Franz, M. R., The electrical restitution curve revisited: steep or flat slope--which is better?, J.Cardiovasc.Electrophysiol., vol. 14, no. 10 Suppl, Oct.2003, pp. S140-S147.

[3] Qu, Z., Garfinkel, A., Chen, P. S., and Weiss, J. N., Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissue, Circulation, vol. 102, no. 14, Oct.2000, pp. 1664-1670.

[4] Weiss, J. N., Chen, P. S., Qu, Z., Karagueuzian, H. S., and Garfinkel, A., Ventricular fibrillation: how do we stop the waves from breaking?, Circ.Res., vol. 87, no. 12, Dec.2000, pp. 1103-1107.

[5] Janse, M. J. and Kleber, A. G., Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia, Circ.Res., vol. 49, no. 5, Nov.1981, pp. 1069-1081.

[6] Carson, D. L., Cardinal, R., Savard, P., Vasseur, C., Nattel, S., Lambert, C., and Nadeau, R., Relationship between an arrhythmogenic action of lidocaine and its effects on excitation patterns in acutely ischemic porcine myocardium, J.Cardiovasc.Pharmacol., vol. 8, no. 1, Jan.1986, pp. 126-136.

[7] Barrett, T. D., Hayes, E. S., Yong, S. L., Zolotoy, A. B., Abraham, S., and Walker, M. J., Ischaemia selectivity confers efficacy for suppression of ischaemia-induced arrhythmias in rats, Eur.J.Pharmacol., vol. 398, no. 3, June2000, pp. 365-374.

[8] Qu, Z. and Weiss, J. N., Effects of Na(+) and K(+) channel blockade on vulnerability to and termination of fibrillation in simulated normal cardiac tissue, Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol, vol. 289, no. 4, Oct.2005, pp. H1692-H1701.

[9] Qu, Z., Karagueuzian, H. S., Garfinkel, A., and Weiss, J. N., "Effects of Na(+) channel and cell coupling abnormalities on vulnerability to reentry: a simulation study," Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol, vol. 286, no. 4, Apr.2004, pp. H1310-H1321.

[10] Qu, Z., Weiss, J. N., and Garfinkel, A., Cardiac electrical restitution properties and stability of reentrant spiral waves: a simulation study, Am.J.Physiol, vol. 276, no. 1 Pt 2, Jan.1999, pp. H269-H283.

[11] Clarkson, C. W., Follmer, C. H., Ten Eick, R. E., Hondeghem, L. M., and Yeh, J. Z., Evidence for two components of sodium channel block by lidocaine in isolated cardiac myocytes, Circ.Res., vol. 63, no. 5, Nov.1988, pp. 869-878.

[12] Nattel, S., Kneller, J., Zou, R., and Leon, L. J., Mechanisms of termination of atrial fibrillation by Class I antiarrhythmic drugs: evidence from clinical, experimental, and mathematical modeling studies. Cardiovasc. Electrophysiol, vol. 14, no. 10 Suppl, Oct.2003, pp. S133-S139.

[13] Luo, C. H. and Rudy, Y., A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes, Circ.Res., vol. 74, no. 6, June1994, pp. 1071-1096.

[14] Starmer, C. F. and Courtney, K. R., Modeling ion channel blockade at guarded binding sites: application to tertiary drugs, Am.J.Physiol, vol. 251, no. 4 Pt 2, Oct.1986, pp. H848-H856.

[15] Grant, A. O., Strauss, L. J., Wallace, A. G., and Strauss, H. C., The influence of pH on th electrophysiological effects of lidocaine in guinea pig ventricular myocardium, Circ.Res., vol. 47, no. 4, Oct.1980, pp. 542-550.

[16] Cardinal, R., Janse, M. J., van, E., I, Werner, G., d'Alnoncourt, C. N., and Durrer, D., The effects of lidocaine on intracellular and extracellular potentials, activation, and ventricular arrhythmias during acute regional ischemia in the isolated porcine heart, Circ.Res., vol. 49, no. 3, Sept.1981, pp. 792-806.

Identificación Paramétrica de la Dinámica de la Diabetes Tipo 1

A. Prados Vilchez[1], A. Rodríguez Herrero[1,2], M.E. Hernando Pérez[1,2], C. Pérez Gandía[1,2], E.J. Gómez Aguilera[1,2].

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid. prados_vilchez@hotmail.com; arodri@sec.upm.es; {elena, cperez, egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] CIBER-BBN: Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina

Resumen

En este trabajo presentamos un método de identificación on-line del sistema glucorregulatorio humano. El método se basa en técnicas recursivas y obtiene un modelo paramétrico, lineal y variante, que en un instante de tiempo represente la dinámica del sistema glucorregulatorio con el mínimo error posible. Este error se obtiene de reconstruir la salida obtenida con el modelo y compararla con la medida de glucosa subcutánea. Se han realizado dos experimentos de identificación on-line: 1) con datos reales de glucosa, procedentes de un sensor continuo, e insulina de un paciente, que ha sido tratado con una terapia CSII (continuous subcutaneous insulin infusion); 2) con datos obtenidos en simulación de insulina y glucosa de un modelo compartimental al que se le ha aplicado un algoritmo de control glucémico en lazo cerrado. En ambos casos, los resultados muestran la viabilidad de la identificación lineal variante on-line.

1. Introducción

La *Diabetes Mellitus* es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos (CHs) que tiene como consecuencia un exceso de glucosa en la sangre con la tendencia a lesionar los macro y microvasos del organismo. Hoy sigue siendo una enfermedad incurable que afecta a más de 180 millones de personas, cifra que se doblará en el 2030 [1].

Los pacientes insulinodependientes ajustan las dosis de insulina en función del contenido de CHs de sus ingestas y de los valores de glucemia capilar para conseguir niveles normales de glucosa en sangre. Existen otros factores de perturbación como el ejercicio físico, el estrés, etc. que condicionan la absorción de la insulina y el consumo de glucosa.

Actualmente se está investigando sobre la administración de la insulina con algoritmos de control en lazo cerrado a partir de la medida continua de glucosa [2]. Algunos de estos algoritmos necesitan un modelo de la dinámica del sistema glucorregulatorio para calcular de forma exitosa la dosis de insulina adecuada en cada instante, como son los controladores adaptativos autosintonizados [3][4], los controladores MPC (*Model Predictive Control*) [5][6][7] o los controladores inversos [8].

En este trabajo se presenta un método recursivo de identificación de un modelo autorregresivo (ARX) del sistema glucorregulatorio que, utilizando la información de las dosis de insulina y de la medida continua de glucosa, entrega como resultado una función de transferencia lineal y variante del modelo, en cada periodo de evaluación, o sea, cada vez que existe una nueva medida.

2. Metodología

2.1. Modelo paramétrico

Un modelo paramétrico autorregresivo representa de forma lineal las relaciones entre las variables de entrada y salida [9]. La Figura 1 presenta la topología general de un modelo paramétrico de estimación de la glucemia, que se representa matemáticamente con la ecuación (1).

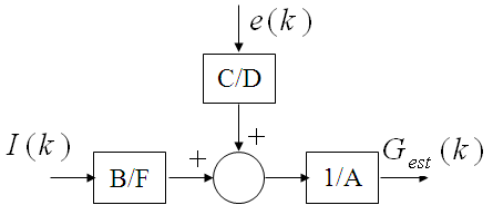


Figura 1. *Topología general de un modelo paramétrico.*

$$A(p^{-1})G_{est}(k) = \frac{B(p^{-1})}{F(p^{-1})}I(k) + \frac{C(p^{-1})}{D(p^{-1})}e(k) \quad (1)$$

Donde *A*, *B*, *C*, *D* y *F* son polinomios; p^{-1} el operador retardo; *k* es el tiempo discreto; G_{est} es la estimación de glucemia subcutánea; *I* es la entrada exógena que representa las dosis de insulina y *e* es la variable que modela las incertidumbres y perturbaciones, o sea, el error de modelado.

La relación entrada-salida más sencilla se obtiene cuando se cumple *C=D=F=1*:

$$A(p^{-1})\cdot G_{est}(k) = B(p^{-1})\cdot I(k) + e(k) \quad (2)$$

En este modelo la parte autorregresiva es la componente $A(p^{-1})\cdot G_{est}$, ya que hace referencia a las salidas pasadas del sistema. La parte $B(p^{-1})\cdot I$ representa la variable exógena del modelo. La ecuación (2) puede expresarse con los coeficientes de los polinomios a y b:

$$\begin{aligned} &G_{est}(k) + \ldots + a_n G_{est}(k-n) = \\ &= b_1 I(k-1) + \ldots + b_m I(k-m) + e(k) \end{aligned} \quad (3)$$

Este modelo representa un sistema lineal pero también podría reproducir la dinámica de un sistema no lineal si el

modelo *ARX* cambia dinámicamente sus parámetros definidos con el vector $\hat{P}$:

$$\hat{P}(k) = \begin{bmatrix} a_1(k) & \dots & a_n(k) & b_1(k) & \dots & b_m(k) \end{bmatrix} \quad (4)$$

En este trabajo se utiliza el modelo más simple, ARX(1,1,1), que se caracteriza por tener un único parámetro en el numerador, otro en el denominador y un retardo (ecuación 5):

$$G_{111}(k) = \frac{b(k)p^{-1}}{1-a(k)p^{-1}} I(k) + \frac{1}{1-a(k)p^{-1}} e(k) \quad (5)$$

Donde G_{111} es la estimación de la medida subcutánea a través del modelo ARX(111) y $\hat{P}(k) = \begin{bmatrix} a(k) & b(k) \end{bmatrix}$.

La identificación del modelo consiste en la obtención de los parámetros. Para ello podrían utilizarse diversos métodos como el de mínimos cuadrados, mínimos cuadrados extendidos [9] o el método de la variable instrumental [11]. En este trabajo se utiliza el método de mínimos cuadrados recursivo [11].

Una vez calculados los parámetros $\hat{P}$, el modelo puede utilizarse para estimar la salida $G_{111}(k)$ del sistema ante la entrada $I(k)$ con la ecuación 5. De este modo, se puede evaluar la calidad de la identificación mediante la diferencia de la salida real y la estimada, o sea, del error de modelado.

Para calcular la salida estimada con el modelo ARX, basta con utilizar la ecuación 5, particularizada para $e=0$:

$$G_{111}(k) = b(k)u_I(k-1) - a(k)G_{111}(k-1) \quad (8)$$

$$e(k) = G(k) - G_{111}(k) \quad (9)$$

Donde e es el error de modelado, error de estimación de los parámetros o error de identificación y G es la medida real continua de glucosa.

2.2. Identificación recursiva

La identificación recursiva permite obtener para cada instante de tiempo los valores de los parámetros del modelo ARX. El cálculo de la dinámica se realiza cada vez que están disponibles nuevos datos de insulina administrada y del sensor continuo de glucosa.

Generalizando, el algoritmo recursivo permite la actualización de los parámetros en base a los parámetros calculados en la iteración anterior y enriquecidos con la nueva información procedente de la entrada y la salida:

$$\hat{P}(k) = \hat{P}(k-1) + \gamma M\left(X(k), y(k), u(k)\right) \quad (6)$$

Donde γ es una ganancia de velocidad de actualización de los parámetros que condiciona la rapidez con la que los parámetros reflejarán los cambios del sistema real; M representa la dependencia de $\hat{P}$ respecto de la información nueva obtenida $X(k)$ en la iteración actual:

$$X(k) = X(k-1) + \mu H\left(X(k-1), y(k), u(k)\right) \quad (7)$$

Donde $X(k)$ es la información nueva que enriquece al algoritmo; μ la ganancia de adaptación de la información; H representa la dependencia de X de la información en la iteración anterior, de la salida y de la entrada.

Las funciones M y H de las ecuaciones 6 y 7 tomarán distinta forma dependiendo del método utilizado en la identificación. En este trabajo se ha utilizado el método de mínimos cuadrados recursivos con mecanismo de actualización por filtro de Kalman [11].

3. Experimentos de validación

Para validar el método de identificación se han diseñado dos experimentos para mostrar la validez de la identificación con las terapias actuales con administración de insulina en lazo abierto y las futuras en lazo cerrado:

3.1. Experimento 1

El objetivo es identificar el modelo con datos de un paciente con dieta conocida al que se le administró la insulina con una bomba de infusión continua (terapia CSII: *continuos subcutaneous insulin infusion*) y del que se han registrado los perfiles de glucosa subcutánea durante 4 días con el sensor CGMS™ de Minimed-Medtronic. La Tabla 1 y la Tabla 2 muestran las ingestas de CHs lentos (en gramos) y las administraciones de insulina en los cuatro días considerados en el experimento.

Día	Hora:min gr CHs		
1			20:50 70gr
2	8:25 30gr	14:35 90gr	21:00 80gr
3	8:15 30gr	14:30 80gr	20:30 70gr
4	9:00 70gr		

Tabla 1. *Ingestas de CHs (gr) del paciente en el experimento 1*

Día	Hora:min / UI					
1					20:45	
					17.2	
2	6:20	8:10	14:35	17:10	20:20	21:10
	1.2	13.15	21.15	2.2	17.2	1.5
3	6:15	8:15	14:35		20:40	
	1.2	11.85	21.15		17.2	
4		9:15				
		18.05				

Tabla 2. *Bolos de insulina prandial del paciente en el experimento 1. Ratio basal medio de un día (hora-U/h): 0:00-0.15; 4:10-0.2; 7:30-0.15; 9:10-0.05; 12:05-0.15; 15:00-0.2; 20:50-0.15.*

3.2. Experimento 2

El objetivo es identificar el modelo con datos de un paciente sintético simulado con un modelo no lineal de la dinámica de la glucosa [7].

Se utiliza el modelo de paciente medio: sensibilidad periférica = 0.5%, sensibilidad hepática = 0.6, peso corporal = 70Kg y volumen de dilución de la insulina =12L. La glucosa intravenosa se obtiene directamente del modelo, a la que se le añade un retardo de 15' y un ruido relativo del ±5% para simular la glucosa subcutánea. Las infusiones de insulina son las propuestas por un algoritmo de control metabólico en lazo cerrado por inversión [7].

Los CHs ingeridos cada día se reparten en tres ingestas con variaciones aleatorias en cantidad y momento de la ingesta (Desayuno: 40±30% g - 8±15' am. Comida: 80±30% g - 1±15' pm. Cena: 80±30% g - 7±15' pm).

4. Resultados

En los experimentos realizados la ganancia de actualización de los parámetros se ha obtenido de forma heurística (Γ=0.09).

4.1. Experimento 1

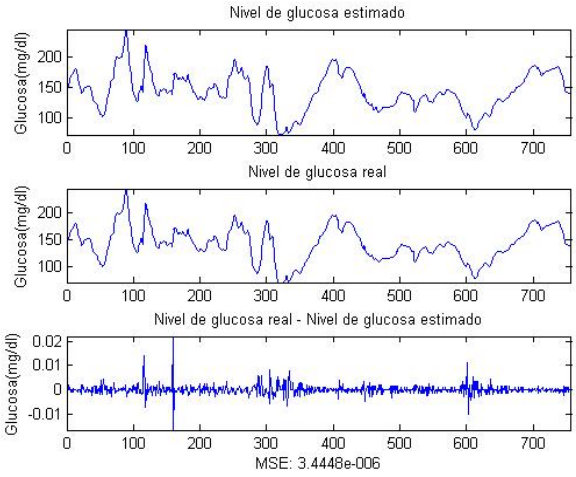


Figura 2. *Identificación ARX(1,1,1) del experimento 1*

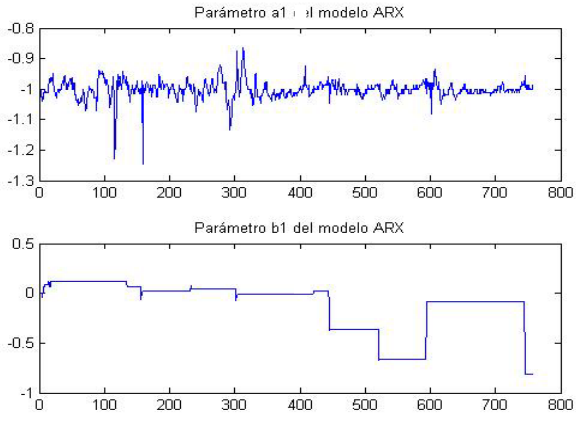


Figura 3. *Parámetros identificados en el experimento 1*

En la Figura 2 la gráfica superior muestra la glucemia estimada a partir del modelo ARX, la gráfica central muestra la glucemia registrada del paciente y la gráfica inferior muestra el error de identificación. El eje de abscisas se muestra en tiempo discreto (periodo 5'). Se puede apreciar que los errores son muy pequeños a pesar de que este perfil de datos presenta alta variabilidad y numerosos episodios hiper e hipoglucémicos. En la Figura 3 se muestra la variación de los parámetros del modelo como resultado de la identificación recursiva.

4.2. Experimento 2

En la Figura 4 se muestran las dosis de insulina propuestas por el controlador en lazo cerrado y que intervienen en el proceso de identificación.

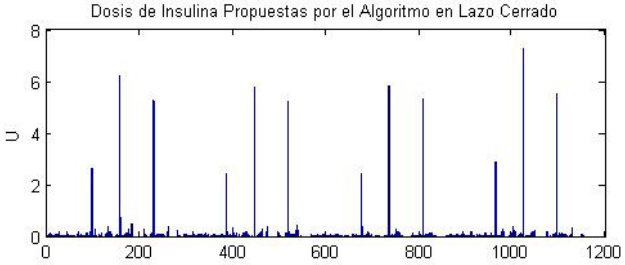


Figura 4. *Propuestas de dosis de insulina en el experimento 2*

En la Figura 5 la gráfica superior muestra la glucemia estimada a partir del modelo ARX, la gráfica central muestra la glucemia registrada del paciente simulado con un control metabólico en lazo cerrado y la gráfica inferior muestra el error de identificación.

En las gráficas de glucosa se distingue el carácter cuasi-estacionario de los días de simulación por suponer que el paciente no cambia su dinámica en el tiempo, aunque tenga implícita la variabilidad de las ingestas.

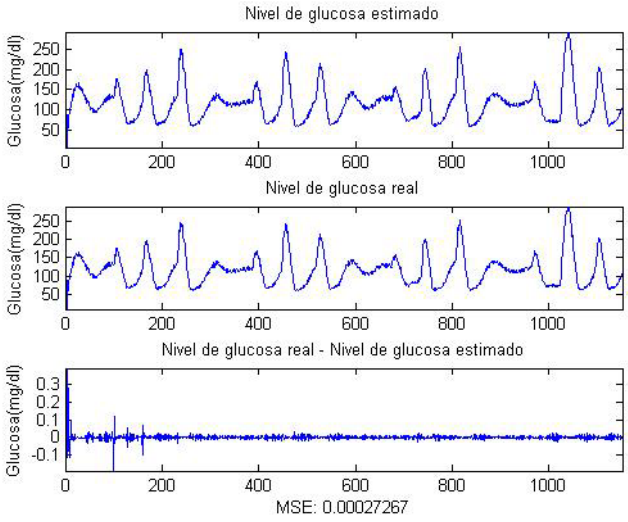


Figura 5. *Identificación ARX(1,1,1) del experimento 2*

En la Figura 6 se muestran la variación de los parámetros del modelo como resultado de la identificación recursiva.

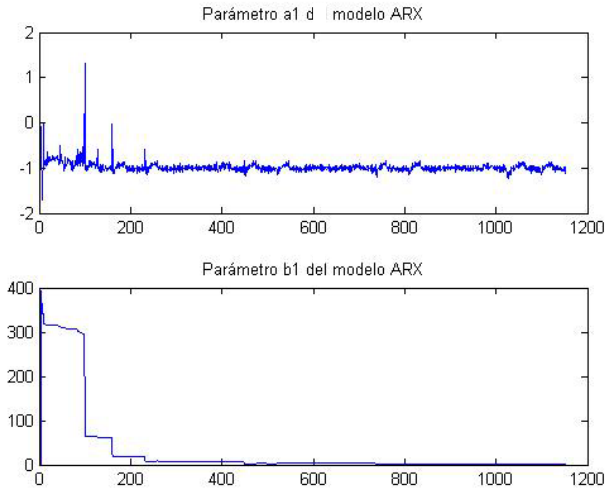


Figura 6. *Parámetros identificados en experimento 2*

5. Discusión

Los resultados han sido obtenidos con *Matlab™ System Identification Toolbox*. Los errores de identificación son muy pequeños para los experimentos a pesar de haber utilizado el modelo ARX más simple. Este hecho nos permite suponer que la identificación recursiva es adecuada para realizar una identificación del sistema glucorregulatorio, aunque será necesario realizar más ensayos con registros de pacientes, para validarlo completamente.

La utilización de modelos ARX de orden superior probablemente disminuiría el error de identificación pero aumentaría el coste computacional.

En este trabajo la salida de glucosa del modelo ARX está condicionada exclusivamente por las administraciones de insulina, cuando en el sistema glucorregulatorio está principalmente condicionada por las ingestas y el grado de adecuación de la insulina a las mismas. La imposibilidad de medir con precisión la cantidad de CHs que ingiere una persona hace que sea más apropiado calcular el modelo ARX para un sistema de simple entrada y simple salida tal y como se presentado en la metodología. La información sobre las ingestas se introduce al modelo de forma no explícita puesto que las insulinas y las ingestas están cuasi sincronizadas y además la dinámica de la glucemia tiene implícitos estos dos efectos.

Las variaciones en los parámetros del experimento 1 (Figura 3) son persistentes durante toda la simulación, esto probablemente es debido a que en la dinámica del paciente real repercuten efectos de cambios impredecibles como son el ejercicio físico, estrés, resistencia variable a la insulina, etc. Sin embargo los parámetros del experimento 2 (Figura 6) llegan a conseguir cierto carácter estacionario debido a que no se han modelado las variaciones intra-paciente y sólo se reflejan los cambios en las ingestas.

Los trabajos futuros están enfocados en tres direcciones. En primer lugar se va a aplicar esta metodología para el diseño de algoritmos autosintonizados o adaptar algoritmos de control basados en modelo como son el *model predictive control* (MPC) o el *internal model control* (IMC). En segundo lugar se va a utilizar el modelo ARX en un controlador por inversión de un modelo, ya sea como mecanismo de inversión, de estimación de ingestas o/y como método de adaptación. Por último, consideramos de muy alto interés estudiar si las variaciones de los parámetros tienen un significado fisiológico que pudiera dar información para mejorar los algoritmos de control metabólico en lazo cerrado.

Agradecimientos

Este trabajo está financiado por los Proyectos PARIS, PI042466 y ADVISING PI060437.

Referencias

[1] World Health Organization, Fact Sheet N° 312, (Rev. Apr 2002), www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/, (consultada septiembre 2007).

[2] C. Klonoff. The Artificial Pancreas: How Sweet Engineering Will Solve Bitter Problems. *J. Of Diabetes Science and Technology*, 1:1:72-81, 2007.

[3] M.E. Fisher. A Semiclosed-Loop Algorithm for the Control Blood Glucose Levels in Diabetics. IEEE Trans. On Biomed. Engin., vol 38, nº1, Jan. 1991.

[4] E.A. Wooddruff, S. Gulaya and RB. Northrop. The Closed Loop Regulation of Blood Glucose in Diabetics. IEEE CH, pp.54-57, 1988.

[5] R.S. Parker, F.J. Doyle and N.A. Peppas. A Model-Based Algorithm for Blood Glucose Control in Type I Diabetes Patients. IEEE Trans. On Biomed. Engin., vol 46, nº2, Feb. 1999.

[6] S.M. Lynch and B.W. Bequette. Estimation-Based model Predictive Control of Blood Glucose in Type I Diabetes: A Simulation Study. IEEE Ann. Notheast Bioeng. Conf., pp. 79-80, 2001.

[7] F.H El-Kathib, J.J. Jiang, and E.R Damiano, "Adaptive Closed-Loop Control Provides Blood-Glucose Regulation Using Dual Subcutaneous Insulin and Glucagon Infusion in Diabetic Swine", *Journal of Diabetes Science and Technology,* vol. 1, no. 2, 2007, pp. 181-192.

[8] A. Rodríguez, E. Hernando, G. García, C. Pérez y E.J. Gómez. Algoritmos por Inversión para el Control en Lazo Cerrado de la Diabetes tipo 1. *XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica* (CASEIB 05). Madrid, pp. 99-102, 2005.

[9] A. Aguado, M. Martínez. Identificación y Control Adaptativo. Prentice Hall, Madrid 2003, ISBN: 84-205-3570-2

[10] E.R. Carson and T. Deutsch. A Spectrum of Approaches for Controlling Diabetes. IEEE Cont Syst, pp. 25-31, 1992.

[11] L. Ljung. System Identification. Theory for the User. Second Edition. Prentice Hall, New Jersey 1999, ISBN: 0136566952.

Rotor Iniciado por Actividad Focal en un Modelo 3D de Aurícula Humana Remodelada: Mecanismo de Fibrilación Auricular. Estudio de Simulación

C. Tobón[1], C.Ruiz[1,2], J. Sáiz[1], E. Heidenreich[3], F. Hornero[4]

[1] Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universidad Politécnica de Valencia, España, {carruivi,catozu1}@doctor.upv.es, jsaiz@eln.upv.es

[2] Facultad de Ingeniería, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

[3] Grupo de estructuras y modelado de materiales, Universidad de Zaragoza, España, elvioh@unizar.es

[4] Servicio Cirugía Cardiaca, Hospital General Universitario de Valencia, España, hornero_fer@gva.es

Resumen

La fibrilación auricular (AF) es la taquiarritmia auricular más común en humanos. Recientemente, se ha demostrado que una microreentrada tipo vórtice (rotor) actuando de forma regular a alta frecuencia es un mecanismo de AF. En este trabajo, estudiamos la generación de un rotor a partir de actividad ectópica en tejido remodelado. Los efectos del remodelado en las corrientes iónicas se incorporaron en un modelo 3D de aurícula humana, altamente realista. La actividad ectópica provocó la generación de una reentrada en figura de ocho que degeneró en un rotor con actividad regular a alta frecuencia en la pared posterior de la aurícula izquierda. Nuestro estudio demuestra mediante simulación la hipótesis del rotor, como mecanismo de AF en tejido remodelado.

1. Introducción

Las arritmias auriculares son las taquiarritmias más comunes en humanos. La presencia de fibrilación auricular está asociada con un incremento considerable en la morbilidad y mortalidad. Típicamente, las arritmias auriculares se caracterizan por una activación rápida e irregular de la aurícula (300-500 bpm) [1], lo cual resulta en una masiva reducción de su contractilidad. Clásicamente se han utilizado dos teorías para explicar esta actividad caótica. Por un lado, la presencia de un foco ectópico que emitiría impulsos eléctricos de forma muy rápida que se conducirían al resto de la aurícula [2]. Por otro lado se ha desarrollado la teoría de múltiples frentes de onda reentrantes que recorrerían de forma aleatoria el miocardio [3]. Recientemente se ha demostrado que la AF es el resultado de un único circuito de reentrada relativamente estable, Jalife et. al. [4], describieron un mecanismo de microrreentrada denominado reentrada tipo vórtice o rotor, alrededor de una minúscula área muscular, con una actividad regular de alta frecuencia de descarga en la pared posterior de la aurícula izquierda y en el ostium de las VPs. Esta "hipótesis del rotor" sugiere que la AF es desencadenada por latidos ectópicos originados en las VPs, cuyos frentes de onda se fragmentarían al llegar a la curvatura de la unión veno-auricular generando dos vórtices que rotan en sentidos opuestos, finalmente, uno de estos vórtices se estabilizaría en la pared posterior dando lugar a al formación de un rotor, que actuaría como mecanismo de mantenimiento, activando el tejido local a elevada frecuencia y de forma altamente regular. Para Jalife las VPs y la pared posterior juegan un papel sustancial en el inicio y mantenimiento de la actividad fibrilatoria.

Asimismo, ha sido demostrado que la AF induce alteraciones en las propiedades auriculares que la perpetúan, estos cambios son llamados "Remodelado auricular". El remodelado auricular es un conjunto de cambios en las propiedades auriculares: cambios en la estructura anatómica, cambios eléctricos y cambios en las uniones intercelulares. Los cambios eléctricos causan una disminución del periodo refractario, producido por un acortamiento significativo de la duración del potencial de acción (APD) [1,5,6]. Se cree que el acortamiento del APD es el responsable de la iniciación y favorece la permanencia de ondas reentrantes en una masa limitada de tejido auricular, como lo sugieren diferentes estudios experimentales [1,5].

El objetivo de este trabajo es demostrar mediante simulación la hipótesis del rotor, como mecanismo de fibrilación auricular.

2. Métodos

2.1. Modelo 3D de aurícula humana

En la figura 1, se detallan las diferentes regiones anatómicas del modelo 3D de aurícula humana implementado. El desarrollo del modelo se describe en estudios previos [7]. El modelo incluye las aurículas izquierda y derecha, unión interauricular, músculos pectíneos, fosa oval y su anillo, haz de Bachmann, cresta terminal, apéndices derecho e izquierdo, seno coronario, venas pulmonares derechas e izquierdas, venas cavas superior e inferior, y orificios para las válvulas tricúspide y mitral. Adicionalmente, se definió una zona cercana a la vena cava superior donde se delimitó el nodo

sinoauricular. El modelo consta de 50825 elementos hexaédricos y 98090 nodos.

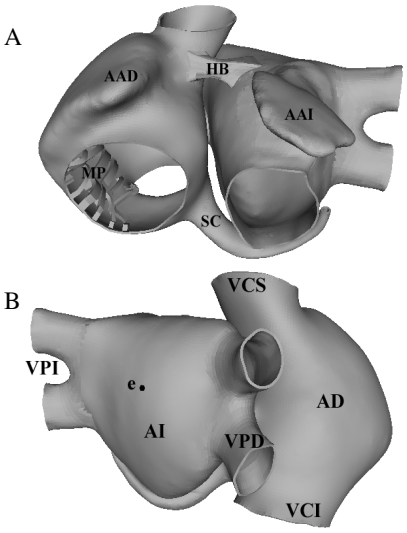


Figura 1. *Vista posterior y anterior del modelo 3D de aurícula humana. Conformado por aurícula derecha (AD), aurícula izquierda (AI), apéndices izquierdo (AAI) y derecho (AAD), venas pulmonares izquierdas (VPI) y derechas (VPD), venas cava superior (VCS) e inferior (VCI), haz de Bachmann (HB), seno coronario (SC) y los músculos pectíneos (MP). El punto (e) indica la localización del electrodo virtual.*

El modelo se dividió en 19 regiones de acuerdo con la dirección de los principales haces, con el fin de asignar a cada región una dirección de fibra lo mas aproximada a la realidad, tomando como base información obtenida de cortes histológicos de aurícula humana [8]. En cada una de las regiones se trazó un eje perpendicular a la dirección aproximada de la fibra. La perpendicular a éste eje y a su normal se proyectó sobre la superficie para obtener la dirección. El sistema se resolvió algebraicamente, determinando el direccionamiento de todos los puntos de cada una de las regiones.

Se identificaron zonas de conductividad alta (cresta terminal, has de Bachmann y anillo de la fosa oval), baja (istmo de la aurícula derecha y fosa oval) y media (el resto del tejido auricular). Las conductividades fueron ajustadas para obtener velocidades de conducción acordes a datos experimentales [9].

2.2. Remodelado eléctrico

Datos experimentales, reportados por Bosh et al. [6] y Workman et al. [5] han demostrado que episodios de AF inducen cambios en la conductancia y cinética de los canales iónicos de miocitos auriculares en humano. Estos cambios se han incorporado en el modelo de AP de célula de aurícula humana, desarrollado por Nygren et al. [10], con el fin de reproducir el remodelado auricular. Las modificaciones hechas a diferentes parámetros en el modelo para conseguir el remodelado auricular fueron: un incremento del 250% en la conductancia del canal I_{K1}, una disminución del 74% en la conductancia del canal I_{CaL}, una disminución del 85% en la conductancia del canal I_{to}, un incremento del 62% en la cinética de la rápida inactivación de I_{CaL}, la curva de activación de I_{to} fue desplazada +16 mV y la curva de inactivación de I_{Na} fue desplazada +1.6 mV. Con estos cambios, el modelo modificado puede reproducir el AP de miocitos auriculares humanos de pacientes con AF crónica.

El modelo electrofisiológico remodelado fue integrado en el modelo 3D de aurícula humana.

2.3. Propagación del potencial de acción

El modelo de la propagación del potencial de acción extendido a un tejido tridimensional reconstruido, se describe como:

$$\nabla . D_i \nabla V_m = S_v \left(C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right) \tag{1}$$

Donde V_m representa el potencial en el espacio intracelular, D_i es el tensor de conductividad anisotrópico e I_{ion} corresponde al conjunto de corrientes que describen el estado iónico de las células en el tejido como una función del tiempo y de las concentraciones iónicas. Se asume un espacio extracelular con resistencia infinita. Para resolver el sistema se implementó el método de los elementos finitos (FEM). Se utilizó la aproximación Galerkin para la ecuación monodominio. Aplicando residuos ponderados, integrando por partes y discretizando el dominio en e_{max} elementos podemos escribir la ecuación como:

$$\sum_{j=1}^{M} \left[\int_{\Omega^e} \psi_k S_v C_m \frac{d\left(\psi_j V_{m,j}\right)}{dt} d\Omega^e - \left(\int_{\Omega^e} \nabla \psi_k . D_i \nabla \psi_j d\Omega^e \right) V_{m,j} \right] = - \int_{\Omega^e} \psi_k S_v I_{ion} d\Omega^e \tag{2}$$

En donde se tiene un sistema de MxM ecuaciones. Puesto que los elementos comparten nodos globales el sistema no puede resolverse por separado, por tanto se ensambla todo el conjunto en un solo sistema de ecuaciones. En este punto se incorporan las características particulares de la geometría auricular de los elementos, las propiedades estructurales del tejido para el direccionamiento de la fibra y los parámetros de la conductividad en D_i.

2.4. Protocolo de estimulación

Se aplicó un tren de impulsos en la región del nodo sinoauricular, con el fin de simular el ritmo sinusal del corazón. La longitud del ciclo base (BCL) fue de 300 ms. Un foco ectópico fue modelado por un impulso supraumbral aplicado en un pequeño grupo de células en la pared posterior de la aurícula izquierda, cerca de las venas pulmonares derechas. La actividad focal se aplicó durante la fase de repolarización del ritmo sinusal.

2.5. Pseudo-electrograma

Se calculó el electrograma unipolar, mediante un electrodo virtual localizado en medio de la pared posterior de AI. El potencial extracelular (Φ_e) es representado por la siguiente ecuación:

$$\Phi_e(\vec{r},t) = \frac{1}{4\pi\sigma_e}\int d\vec{r}\,' \frac{I_m(\vec{r}\,',t)}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|} \qquad (3)$$

Donde $\vec{r}$ es el vector de localización del electrodo, $\vec{r}\,'$ es el vector de localización de la fuente de corriente, I_m es la corriente transmembrana y σ_e es la conductividad extracelular. El pseudo-electrograma (EGM) fue computado cada milisegundo. Para analizar el contenido frecuencial se realizó un análisis espectral de la señal.

3. Resultados

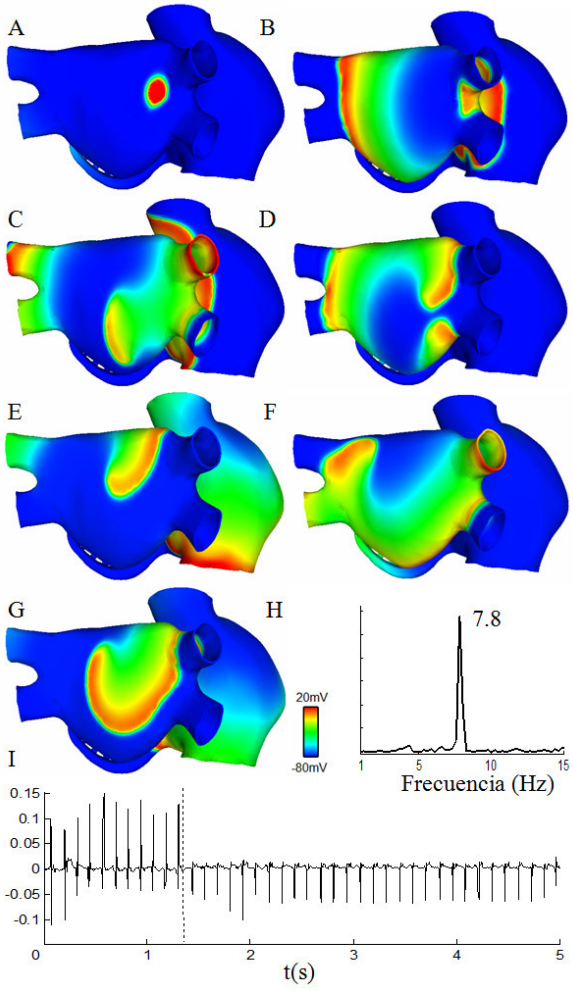


Figura 2. *A) Foco ectópico. B) Reentrada alrededor de las VPs. C) y D) Reentrada en figura de ocho. E), F) y G) Rotor. H) Análisis espectral del rotor. I) EGM, la línea punteada indica el comienzo del rotor.*

El foco ectópico aplicado en la fase de repolarización del ritmo sinusal generó un bloqueo unidireccional, el frente de onda generado giró alrededor de las VPs derechas, provocando una reentrada anatómica (B en Figura 2). La ventana vulnerable (espacio de tiempo dentro del cual se produce la reentrada) fue de 4 ms. Posteriormente el frente de onda reentrante propagó hacia la pared posterior de la aurícula izquierda (C en Figura 2) dando lugar a una reentrada funcional en figura de ocho (D en Figura 2). Aproximadamente un segundo después, uno de sus vórtices se estabilizó convirtiéndose en una reentrada tipo vórtice (rotor) girando de forma regular y a alta frecuencia en la pared posterior de la aurícula izquierda. El rotor se mantuvo durante los 4 segundos siguientes de simulación.

El EGM obtenido muestra variabilidad en tamaño y forma (polimorfismo) durante toda la simulación. El primer y segundo complejo de la figura 2.I, son ondas características de frentes de onda planos, ya que la deflexión positiva y la deflexión negativa tienen una amplitud prácticamente igual, estos complejos se corresponden con el ritmo sinusal y el frente de onda del foco ectópico, respectivamente. Los complejos siguientes hasta la línea punteada son característicos de colisiones de ondas, ya que su deflexión positiva es mayor que la negativa, esto se debe a las colisiones que se presentan entre los dos vórtices que forman la reentrada en figura de ocho. Los complejos posteriores a la línea punteada, correspondientes a la actividad del rotor, muestran complejos característicos de ondas espirales, ya que su deflexión negativa es mayor que la positiva.

Por último, el análisis frecuencial, hecho a la región de la señal correspondiente al rotor, muestra un único pico, característico de actividad regular, con una frecuencia dominante de 7.8 Hz.

4. Discusión

Nuestros resultados están en acuerdo con estudios experimentales [1,11], los cuales han demostrado que el remodelado auricular, favorece la permanencia de ondas reentrantes en una masa limitada de tejido auricular.

Estudios experimentales, como los llevados a cabo por Haissaguerre et al. [2], han registrado, en humanos, latidos ectópicos originados en su gran mayoría en las VPs. Recientes estudios de la electrofisiología de las VPs y sus proximidades muestran la existencia de todos los "ingredientes" para sostener mecanismos de reentrada. Hocini et al. [12] informaron de reentradas en las VPs caninas. Posteriormente, similares hallazgos fueron informados por Belhassen et al. [13], Arora et al. [14], entre otros, en humanos. Sin embargo, aun existen muchas dudas acerca de los mecanismos que inician y mantienen las arritmias auriculares. Se desconoce si el papel de los focos automáticos se limita a iniciar un mecanismo reentrante que mantenga los episodios de taquicardia o si ambos mecanismos se alternan.

Nuestros resultados soportan la idea de que focos ectópicos originados en las VPs, son desencadenantes de mecanismos reentrantes. Este hecho explicaría como en la práctica clínica la eliminación del foco de origen no logra resultados tan satisfactorios en la eliminación de la arritmia como los obtenidos de procedimientos destinados a aislar las VPs en el miocardio auricular circundante [15].

La reentrada en figura de ocho obtenida en la pared posterior de la aurícula izquierda, es un tipo de reentrada conformada por dos frentes de onda que rotan a favor y en

contra de las manecillas del reloj en torno a un arco de bloqueo funcional que convergen en una zona central que representa la parte lenta del circuito. Este tipo de reentradas ha sido observada experimentalmente [16] y en modelos computacionales de tejido cardiaco [17].

Nuestros resultados soportaron en su totalidad la "hipótesis del rotor" propuesta por Jalife en 2003 [4]. En nuestras simulaciones, se observó como uno de los vórtices de la reentrada en figura de ocho se estabilizó dando lugar a un rotor en la pared posterior de la aurícula izquierda, que se mantuvo hasta en final de la simulación.

El EGM obtenido muestra tres patrones de activación: ondas planas, colisiones de ondas y ondas espirales, caracterizados por la morfología de los complejos obtenidos. Estos resultados concuerdan con estudios de la asimetría en la morfología del EGM llevados a cabo por Jacquemet et al. [18].

Estudios experimentales [19, 4, 20], han demostrado que la AF puede ser el resultado de fuentes reentrantes de actividad periódica y estable, dando lugar a espectros de frecuencia "organizados" [21], con un único pico de frecuencia en cercanías a la fuente reentrante. Esta actividad regular podría desencadenar múltiples frentes de onda que colisionarían o fragmentarían en regiones más distantes. El análisis espectral llevado a cabo en nuestro trabajo muestra como un rotor actuando en la pared posterior de la AI, da lugar a un único pico de frecuencia, característico de actividad regular y periódica en esa región.

El rango de frecuencias que caracteriza una AF, en humanos está entre los 5 Hz y 10 Hz, rango dentro del cual se encuentra la frecuencia dominante obtenida durante la actividad del rotor.

5. Conclusion

Nuestro estudio demuestra mediante simulación la hipótesis del rotor, como mecanismo de AF en tejido remodelado.

Agradecimientos

Por último agradecer el soporte financiero recibido por (1) el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica del Ministerio de Educación y Ciencia de España (TIN2004-03602 y TEC2005-04199) y (2) la Consellería de Empresa Universidad y Ciencia de de la Generalitat Valenciana (BFPI06/068).

Referencias

[1] Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, vol 415, sup 6868, 2002, pp 219-26.

[2] Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.,* 1998;339:659-66.

[3] Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a selfsustaining arrhythmia independent of focal discharges. *Am. Heart. J.,* 1959;58:59-70.

[4] Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. J. *Cardiovasc. Electrophysiol*, vol 14, 2003, pp 776-80.

[5] Workman AJ, Kane AK, Rankin AC. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.,* vol 52, sup 2, 2001, pp 226-35.

[6] Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic CM, Kuhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodelling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.,* vol 44, 1999, pp 121-31.

[7] Ruiz V, Tobon C, Heidenreich E, Hornero F. Propagación de potencial de acción en un modelo 3D realista de Aurícula Humana. *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, vol 24, 2006, pp 113-16.

[8] Ho SY, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc. Res*., vol 54, 2002, pp 325-36.

[9] Hansson A, Holm M, Blomstrom P, Johansson R, Luhrs C, Brandt J, Olsson S. Right atrial free wall conduction velocity and degree of anisotropy in patients with stable sinus rhythm studied during open heart surgery. *Eur Heart J.*, vol 19, 1998, pp 293-300.

[10] Nygren A, Fiset C, Firek L, Clark JW, Lindblad DS, Clark RB et al. Mathematical model of an adult human atrial cell - The role of K+ currents in repolarization. *Circulation Res*., vol 82, sup 1, 1998, pp 63-81.

[11] Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R and Allessie MA. Atrial-fibrillation begets atrial fibrillation - a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, vol 92, sup 7, 1995, pp 1954-68.

[12] Hocini M., Ho Y and Kawara T. Electrical conduction in canine pulmonary veins. Electrophysiologic and anatomic considerations. *Circulation*, vol 105, 2002, pp 2442-8.

[13] Belhassen B, Glick A and Viskin S. Reentry in a pulmonary vein as a possible mechanism of focal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*., vol 15, 2004, pp 824-8.

[14] Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*, vol 107, 2001, pp 1816-21.

[15] Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu LF, Shah DC and Scavée C. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation*, vol 109, 2004, pp 3007-13.

[16] Matta RJ, Verrier RL and Lown B. Repetitive extrasystole as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *Am. J. Physiol*., vol 230, 1976, pp 1469-73.

[17] Vigmond EJ, Tsoi V, Kuo S, Arevalo H, Kneller J, Nattel S and Trayanova N. The effect of vagally induced dispersion of action potential duration on atrial arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*., vol 3, 2004, pp 334-44.

[18] Jacquemet,V. A biophysical model of atrial fibrillation and electrograms: Formulation, validation and applications. PhD thesis, Swiss Federal Institute of Technology, 2004.

[19] Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, Davidenko JM and Jalife J. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. Circulation, vol 98, 1998, pp 1236-48.

[20] Mandapati R, Skanes AC, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. Circulation, vol 101, 2000, pp 194-9.

[21] Takahashi Y, Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, Kobayashi K and Fujiwara H. Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. J. Cardiovasc. Electrophysiol., vol 14, 2003, pp 927-32.

Cuantificación del impacto de los retrasos en los tratamientos de radioterapia

O. Sotolongo-Grau[1], D. Rodríguez-Pérez[1], $J.A$. Santos-Miranda[2], $J.C$. Antoranz[1]

[1]Departamento de Física Matemática y de Fluidos. Universidad Nacional de Educación a Distancia.
{osotolongo,daniel,jcantoranz}@dfmf.uned.es
[2]HospitalGeneral Universitario Gregorio Marañón {asantos}@radonc.hggm.es

Resumen

El análisis estadístico de centenares de miles de tratamientos radioterápicos aplicados a pacientes virtuales, simulados usando el modelo lineal cuadrático y un modelo dinámico de interacción sistema inmune - tumor, cuantifica los efectos que tiene el retraso en el inicio del tratamiento sobre el éxito de éste. Esta cuantificación permite proponer un criterio clínico para la dosificación de la radioterapia, en función del estado del paciente, así como la priorización de los tratamientos de los propios pacientes.
Palabras clave*: Radioterapia, Simulación, Modelo LQ, Listas de Espera.*

1. Introducción

Existe una preocupación creciente acerca de la influencia que tienen las listas de espera prolongadas sobre los resultados de los tratamientos oncológicos. Aunque se han realizado esfuerzos para mostrar que tanto éstas como los retrasos de cualquier otra índole tienen un impacto negativo en el éxito de estos tratamientos, las evidencias aportadas son indirectas [1].

No siempre es posible evitar los retrasos en el comienzo de un tratamiento de radioterapia. Aun cuando se pretenda administrar la dosis prescrita en el tiempo programado [2], existen factores, como las paradas por avería o toxicidad, que no pueden ser evitados. Además, debe contarse con las paradas programadas por mantenimiento [3], las cuales representan, quizás, el más alto porcentaje de las interrupciones y retrasos.

En los últimos años se ha estudiado el comportamiento de los tumores cancerígenos a través de modelos matemáticos de dinámica poblacional [4, 5, 6, 7] que logran reproducir y explicar el comportamiento cualitativo de muchos tumores. Apoyándonos en [5, 8] pretendemos mostrar la influencia de los retrasos en la aplicación del tratamiento. De este modo, se podría ayudar a planificar los tratamientos de radioterapia, teniendo en cuenta aquellas demoras que pueden ser previstas, así como permitir al oncólogo definir, si fuese posible, el umbral temporal que determina la frontera de los retrasos aceptables, sin consecuencias apreciables en la salud en función del tipo de paciente y tumor.

2. Material y métodos

2.1. Modelo

Para describir la evolución tumoral, utilizaremos un modelo matemático de dinámica poblacional [5, 8], donde supondremos que, aunque el tumor crece exponencialmente, su crecimiento es limitado por el sistema inmune del paciente. Este proceso puede describirse mediante el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias descrito en [5].

Para considerar los tratamientos de radioterapia dentro de este modelo, supondremos que las sesiones de radiación son instantáneas, comparadas con los tiempos característicos habituales, y provocan la muerte de porcentajes fijos en cada paciente, tanto de células tumorales (X) como de linfocitos (Y). Este porcentaje, o el efecto tisular equivalente (E), puede calcularse usando el modelo LQ [9, 10]. También supondremos que al aplicar una dosis de radiación mueren instantáneamente los linfocitos, pero que las células tumorales no mueren inmediatamente, sino que pierden su capacidad reproductiva y mueren con una tasa constante en el tiempo [6]. La inclusión de esta nueva población de células (Z) introduce una nueva ecuación en nuestro sistema [8]. Una vez adimensionalizado, obtenemos:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= x - xy - \gamma_t(\tau)x \\ \dot{y} &= xy + \epsilon zy - \lambda y - \kappa(x+z) + \sigma - \gamma_l(\tau)y \\ \dot{z} &= \gamma_t(\tau)x - \rho z - \eta zy \end{aligned} \qquad (1)$$

donde $\gamma_l(\tau) = B_l \sum \delta(\tau - \tau_n)$ y $\gamma_t(\tau) = B_t \sum \delta(\tau - \tau_n)$ representan la cantidad de células tumorales y linfocitos afectados por la radiación por unidad de tiempo, τ_n son los instantes donde se aplica la radiación y $\delta(\tau - \tau_n)$ la delta de Dirac, centrada en τ_n. x, y, z son las poblaciones adimensionales de células tumorales, linfocitos y células tumorales no clonogénicas, respectivamente. η es una medida de cuán inmunodepresivas son las células no clonógenicas comparadas con las células clonogénicas del tumor. Por último, ϵ y ρ miden la velocidad de la muerte de dichas células no clonogénicas. Estos tres parámetros no influyen en la estabilidad de las soluciones en torno a los puntos fijos.

Los parámetros críticos de las ecuaciones (1) son σ/λ y κ [5], que proporcionan índices de la eficiencia del sistema inmune al enfrentarse al tumor y la deficiencia de éste para sobrevivirlo, respectivamente [8]. El análisis de la estabilidad de las soluciones de (1) en función de estos parámetros, puede encontrarse ampliamente descrita en [8]. Una región interesante es $\sigma/\lambda < \kappa < 1$, donde el tumor crece rápidamente, provocando una baja inmunodepresión por lo que, dado el pequeño número de células tumorales, el número de linfocitos se recuperará sin contratiempos tras las sesiones de radioterapia.

La eliminación del tumor, cuando se encuentra en regresión, es función de los valores de los parámetros clínicos del paciente (véase [5, 8]). Consideraremos que si se produce una regresión tumoral, el tratamiento habrá tenido éxito y podemos asumir que el tumor se erradica completamente del sistema ($x = 0$). Es posible calcular así la probabilidad de éxito del tratamiento, P_e, definida como la de desaparición del tumor al finalizar el tratamiento, para cada valor del efecto tisular de la radiación sobre el tumor (E) y la eficiencia del sistema inmune frente al tumor (σ/λ) [8].

2.2. Simulación

Para simular un tratamiento de la manera más realista posible, aplicamos una sesión de radioterapia de lunes a viernes con descanso del paciente los fines de semana. Los tratamientos ideales comienzan el día 0 de evolución del tumor y tienen una duración de 6 semanas.

Consideramos dos protocolos radioterápicos diferentes, (*a*) una dosis fija de 2 Gy, sin tener en cuenta la eficiencia del sistema inmune frente al tumor (la variabilidad en los parámetros del modelo LQ, hace que la fracción de supervivencia de las células tumorales frente a esta dosis, deba ser tratada como una variable aleatoria); y (*b*) un tratamiento optimizado según las características del sistema inmune del paciente. En cada sesión de radioterapia, se aplicará la dosis óptima de radiación, según se determina en [8]; es decir, la dosis de radiación más baja, que no disminuye apreciablemente (en menos de un $1\,\%$) la probabilidad de éxito del tratamiento.

En ambos casos a analizar, hemos generado un grupo de 400 000 pacientes virtuales bajo tratamiento, en el mismo rango y con la misma metodología que los utilizados en el proceso de optimización [8]. Cada uno de estos pacientes es sometido a tratamiento, variando la lista de espera en cada caso, de 0 a 120 días.

Todas las simulaciones corresponden a tumores, a los cuales el sistema inmune contrarresta con una baja eficiencia y que, al mismo tiempo, provocan una moderada inmunodepresión ($\sigma/\lambda < \kappa < 1$).

3. Resultados y discusión

Puede estimarse la probabilidad de éxito del tratamiento aplicado los 400 000 pacientes virtuales, como la fracción de éstos en los que al culminar dicho tratamiento, ha desparecido el tumor. Las curvas de probabilidad en función del retraso inicial, calculadas para ambos tratamientos (*a* y *b*) disminuyen siguiendo comportamientos similares. Si definimos P_m como la probabilidad de éxito del tratamiento con retraso nulo y P_t como la probabilidad de éxito del tratamiento con un retraso de t días, podemos definir un valor normalizado G referido al valor P_m.

$$G = \frac{P_m - P_t}{P_m} \times 100\,\% \tag{2}$$

Así obtenemos dos curvas similares, $G_{(a)}$ y $G_{(b)}$, correspondientes a los protocolos (*a*) *y* (*b*), representadas en la figura 1. $G_{(a)}$ *y* $G_{(b)}$se ajustan bien a funciones potenciales, aunque no tenemos base teórica que justifique dicho comportamiento (véase Tabla 1). Este ajuste de los puntos permitiría a un oncólogo calcular el tiempo admisible de espera, por encima del cual, la probabilidad de cura disminuye más allá de lo aceptable.

	$G_{(a)}$	$G_{(b)}$
G_0	$-9{,}5 \pm 1{,}1$	$-6{,}2 \pm 0{,}8$
g	$3{,}6 \pm 0{,}5$	$5{,}9 \pm 0{,}8$
γ	$0{,}36 \pm 0{,}02$	$00{,}42 \pm 0{,}02$

Cuadro 1. *Ajuste de las curvas de $G_{(a)}$ y $G_{(b)}$ a la expresión $y = G_0 + gx^{\gamma}$, para retrasos superiores a una semana.*

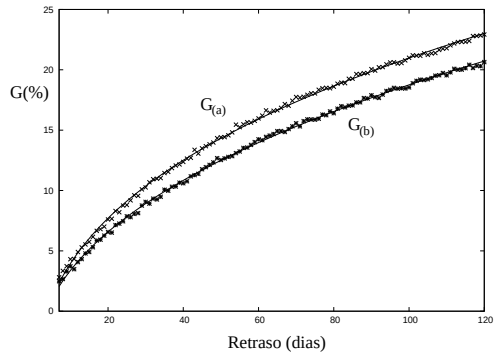


Figura 1. *Caída de la probabilidad de éxito del tratamiento como función del retraso al comenzar el tratamiento. Las líneas continuas son el ajuste de G calculado para las dosis fija y optimizada.*

4. Conclusiones

En este trabajo mostramos como, aunque no hay un umbral del retraso bajo el cual sea seguro posponer un tratamiento de radioterapia, sí sería posible definir un tiempo admisible de espera. Este tiempo admisible de espera se deberá determinar en función del margen de riesgo admisible, dado como el umbral en la reducción de la probabilidad de éxito. Por ejemplo, si no se considerase admisible una reducción en la probabilidad de éxito del tratamiento superior al $10\,\%$, se podrían permitir retrasos de hasta 6 semanas, en las condiciones específicas de nuestra simulación. Un oncólogo podría, de esta forma, cuantificar la incidencia en el éxito del tratamiento causada por una hipotética lista de espera.

Puede verse que cualesquiera que sean la dosis suministradas y la probabilidad de éxito inicial, cualquier retraso provoca que ésta caiga rápidamente. Este resultado concuerda plenamente con la experiencia práctica de los on-

cólogos [2, 3, 13], aun cuando se haya llegado a él a través de un enfoque exclusivamente numérico. Además, si un tumor hubiera tardado menos tiempo en ser detectado que otro, la lista de espera posterior tendría más efectos en él (su pronóstico sería "mucho peor" de lo que podría irle) que sobre el detectado más tardíamente (a éste, le irá sólo "un poco peor" de lo que podría). De esto se deduce que, conforme se avanza más en la detección precoz de los cánceres, más se debe avanzar en la reducción de las listas de espera, puesto que, de mantenerse éstas, sus efectos de serán (relativamente) cada vez más perjudiciales.

Referencias

[1] Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: A systematic review of the literature. Radiotherapy and Oncology vol 87, 2008, pp 3–16.

[2] González San Segundo C, Calvo Manuel FA, Santos Miranda JA. Retrasos e interrupciones: la dificultad para irradiar en el tiempo ideal. Clin Transl Oncol. vol 7(2), 2005, pp 47-54. (ISSN: 1699-048X)

[3] Do V, Gebski V, Barton MB. The effect of waiting for radiotherapy for grade III/IV gliomas. Radiotherapy and Oncology vol 57, 2000, pp 131-136. (ISSN: 0167-8140)

[4] Kuznetsov VA, Makalkin I, Taylor MA, Perelson AS. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. Bull. Math. Biology vol 56, 1994, pp 295-321 (ISSN: 0092-8240).

[5] Sotolongo-Costa O, Morales Molina L, Rodríguez Pérez D, Antoranz JC, Chacón Reyes M. Behavior of tumors under nonstationary therapy. Physica D vol 178, 2003, pp 242-253 (ISSN: 0167-2789).

[6] Dingli D, Cascino MD, Josic K, Russell SJ, Bajzer Z. Mathematical modeling of cancer radiovirotherapy. Mathematical Biosciences vol 199, 2006, pp 55-78 (ISSN: 0025-5564).

[7] Enderling H, Anderson ARA, Chaplain MAJ, Munro AJ, Vaidya JS. Mathematical modelling of radiotherapy strategies for early breast cancer. Journal of Theoretical Biology vol 241, 2006, pp 158-171 (ISSN: 0022-5193).

[8] Sotolongo-Grau O, Rodríguez Pérez D, Santos Miranda JA, Sotolongo-Costa O, Antoranz JC. Radiotherapy treatments optimization. Mathematics in Medicine and Biology (en Revisión) (ISSN: 1477-8602) [preprint en arXiv:0706.0418v2]

[9] Steel GG, Basic Clinical Radiobiology for Radiation Oncologists, London: Edward Arnold Publishers, 1993. (ISBN: 0-340-60144-2).

[10] Düchting W, Ginsberg T, Ulmer W. Computer Simulation Applied to Radiation Therapy in Cancer Research. Applied Mathematics and Computation vol 74, 1996, pp 191-207 (ISSN: 0096-3003).

[11] Fisher RA. Statistical Methods and Scientific Inference, New York: Hafner Press, 1973. (ISBN: 0028447409).

[12] Jensen AR, Nellemann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology vol 84, 2007, pp 5-10. (ISSN: 0167-8140) .

[13] Mackillop WJ. Killing time: The consequences of delays in radiotherapy. Radiotherapy and Oncology vol 84, 2007, pp 1-4. (ISSN: 0167-8140) .

Efecto de la dilatación auricular sobre la vulnerabilidad a reentradas. Aplicación de "*virtual heart*"

C. Ruiz[1,2], C. Tobón[1], J.F. Rodriguez[3], E. Heidenreich[3], F. Hornero[4],J. Sáiz[1]

[1] Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universidad Politécnica de Valencia, España, carruivi,@doctor.upv.es, jsaiz@eln.upv.es, catozu1,@doctor.upv.es

[2] Facultad de Ingeniería, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

[3] Grupo de estructuras y modelado de materiales, Universidad de Zaragoza, España, {jfrodri,elvioh}@unizar.es

[4] Servicio Cirugía Cardiaca, Hospital General Universitario de Valencia, España, hornero_fer@gva.es

Resumen

Dos modelos anatómicamente realistas se han desarrollado en 3D para representar la estructura anatómica de la aurícula de corazón humano en condiciones de dilatación y su comportamiento electrofisiológico. Los modelos representan la estructura anatómica correspondiente a una aurícula normal y otra dilatada. La dilatación auricular se ha asociado con la generación de arritmias cardiacas, se ha establecido la hipótesis de ser mutuamente dependientes. Considerando que la fibrilación auricular (AF) es la arritmia más común en la práctica clínica. Estudios epidemiológicos muestran que la AF tiende a perpetuarse con el tiempo, generando cambios electrofisiológicos denominados remodelado eléctrico auricular. Estos cambios se han acoplado al remodelado estructural ocasionado por la dilatación en ambos casos. La aurícula fue sometida inicialmente a 10 pulsos normales de potencial de acción (AP) y posteriormente a un foco ectópico prematuro aplicado en la pared lateral izquierda en cercanías de la base de las venas pulmonares. Como resultado se ha obtenido una vulnerabilidad a reentradas de 2 ms para la aurícula en condiciones normales y 18 ms para una aurícula dilatada.

1. Introducción

La relación entre el tamaño de la aurícula y la generación de diversos tipos de arritmias auriculares, ha sido observada en los últimos 50 años, tanto en estudios clínicos como en trabajos experimentales [1-8]. Así, se han considerado que son varios los factores que inducen arritmias bajo condiciones de estiramiento auricular, entre ellos los cambios electrofisiológicos y anatómicos que se producen en el miocardio auricular [9]. Entre las alteraciones electrofisiológicas producidas por la dilatación auricular se ha descrito el acortamiento de la refractariedad [8-10]. La dilatación auricular, se ha considerado como una causa de las arritmias, pero a su vez como una consecuencia [11]. De aquí, la necesidad de estudiar mas detenidamente esta dependencia mutua. La fibrilación auricular (AF) es la arritmia más común en la práctica clínica, y se caracteriza por una actividad rápida y caótica de la aurícula, ocasionándole pérdida de la capacidad de contracción. Estudios clínicos han demostrado que la AF produce además cambios electrofisiológicos que facilitan su perpetuación [12], estos cambios se han denominado remodelado eléctrico auricular [13].

Los cambios eléctricos producidos por la AF, causan un acortamiento significativo del periodo refractario [14,15]. Siendo éste responsable de la iniciación y la permanencia de múltiples ondas reentrantes en el tejido auricular, como lo sugieren diferentes estudios experimentales [12,14-15].

El objetivo de este trabajo es estudiar la vulnerabilidad de generación de reentradas, considerando el efecto de la dilatación auricular de la aurícula izquierda en situaciones de remodela eléctrico, aplicando un foco ectópico cerca de las venas pulmonares derechas, utilizando para el efecto dos modelos auriculares computacionales que varían estructuralmente y que representan la aurícula normal y dilatada.

2. Métodos

En este trabajo se desarrollaron dos modelos estructurales realistas de aurícula humana, como una aplicación "*virtual heart*", a los cuales se les acopló el modelo eléctrico y el de direccionamiento de fibras del tejido, de manera que se lograra caracterizar de la mejor manera el comportamiento eléctrico y anatómico de la aurícula.

2.1 Remodelado eléctrico

El remodelado electrofisiológico se integró al modelo geométrico. Con base en la información experimental, fue necesario ajustar parámetros para el cálculo de las corrientes iónicas, entre ellos la conductancia y sus curvas de activación [16-18]. En este estudio se utilizó el modelo de potencial de acción (AP) de Nygren [19]. Se buscó con ello reproducir el modelo del comportamiento que tienen los pacientes sometidos a AF. Los parámetros que se ajustaron en el modelo para lograr condiciones de remodelado fueron los siguientes: la conductancia para I_{k1} se incrementó en 250% [15]. El comportamiento patológico para I_{Cal}, se disminuyó en un 74%, I_{to} se disminuyó en un 85%, la cinética I_{CaL} se incrementó en un 62%, la curva de activacion de I_{to}, fue desplazada +16mV y la curva de inactivacion de I_{Na} se movió +1.6 mV. El

modelo resultante se acopló al modelo estructural que representa la aurícula normal y dilatada.

2.2 Modelo estructural básico

A efectos de desarrollar los modelos, se partió de un modelo básico que tuvo en cuenta inicialmente las especificaciones que se indicaron en estudios anteriores [20,21]. Adicionalmente, se introdujeron nuevos ajustes en los elementos anatómicos. Se identificaron diferentes regiones anatómicas, ajustando el modelo a las especificaciones geométricas de Wang et al. [22] y los caminos de conducción definidos por Chauvin et al. [23]. El tamaño de las regiones anatómicas estuvieron de acuerdo a las dimensiones definidas por Cohen et al. [24]. El nodo sinoauricular (SAN) se estableció sobre la base de las vena cava superior cerca de la válvula, como se indica en la figura 1.

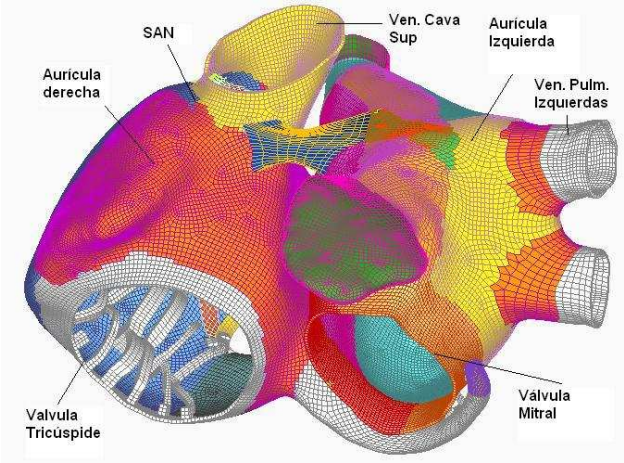


***Figura 1**. Modelo estructural básico, que muestra los detalles fundamentales que se tuvieron en cuenta en el desarrollo de este trabajo.*

Para el direccionamiento de las fibras el modelo se zonificó de forma que la fibra siguiera el camino marcado por los patrones experimentales [25]. Se consideró también la anisotropía del tejido y se fijó en 2:1, en sentido longitudinal frente al transversal. Para simular la propagación se hicieron simulaciones que resolvieron la ecuación de propagación con elementos finitos, como se hizo en estudios previos [20], se consideró así mismo una aproximación monodominio para simplificación del cálculo computacional.

2.3 Modelos estructurales dilatados

La dilatación auricular se hizo considerando únicamente la aurícula izquierda. Para la obtención de los modelos se variaron los ejes Antero-Posterior, Medio-Lateral y Superior-Inferior, como se indica en la tabla 1.

Ejes	Normal	Dilatada
Antero-Posterior	4.318 cm	5.095 cm
Medio-Lateral	4.492 cm	6.206 cm
Superior-Inferior	4.110 cm	5.823 cm

***Tabla 1.** Tamaño de los ejes auriculares de los modelos considerados*

La aurícula dilatada se obtuvo, dando un crecimiento proporcional en todo el tejido de la aurícula izquierda, pero manteniendo sin variación la aurícula derecha. Los puntos de comunicación interauricular se dilataron en el extremo de conexión de la aurícula izquierda. Los valores tomados para la aurícula normal y dilatada se corresponden con los rangos de los datos experimentales de Sanfilippo et al. [26].

2.4 Modelo de propagación y protocolo de estimulación

El acoplamiento anisotrópico de los cardiomiocitos se logró con el modelo monodominio de flujo de corrientes.

La conductividad se estableció por zonas y se ajustaron estas conductividades con las características del modelo para obtener patrones de velocidad de acuerdo a la información experimental. Los valores de conductividad fueron: 0.25, 0.40, 0.10 y 0.0 S/cm para las zonas de conductividad media, alta, baja y nula respectivamente.

Se aproximó la solución utilizando el método de los elementos finitos, sobre un dominio con 50825 elementos hexahédricos y 98090 nodos. Para la estimulación se aplicaron 10 pulsos iniciales a 3 Hz que lograron la estabilidad del tejido en el SAN seguidos de un pulso prematuro que representó el foco ectópico, aplicado en la pared lateral izquierda de la aurícula izquierda, este foco se modelo con un pequeño grupo de células. La actividad focal se aplicó a diversas longitudes de ciclo, siguiendo los estudios de Haisaguerre et al. [27]. respecto al rango de la actividad focal.

3. Resultados y discusión

La secuencia de activación en el esquema de simulación de la aurícula izquierda para el caso de la aurícula dilatada se muestra en la figura 2.

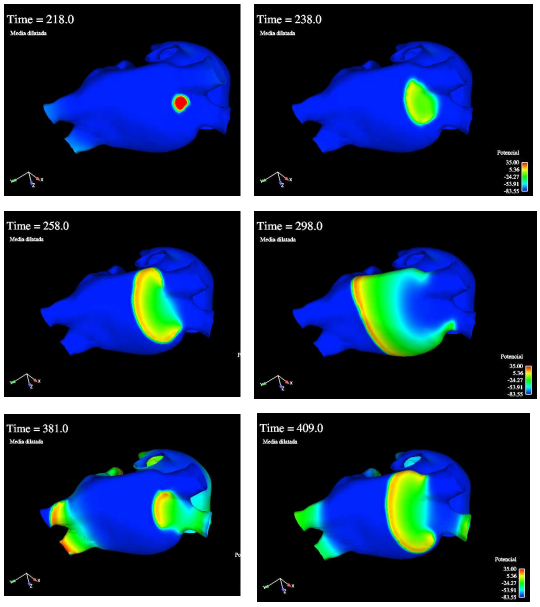


***Figura 2.** Propagación del frente de onda del potencial de acción generado a partir de los 218 ms de haberse propagado el estimulo del nodo sinoauricular en una aurícula izquierda dilatada. El disparo de un foco ectópico en la pared larteral derecha de la aurícula izquierda, genera una reentrada.*

El período de repolarización se redujo de 310 ms en estado fisiológico a 91 ms en remodelado para un valor intermedio de la ventana. Se recorrió el dominio de tiempo para la aurícula en situaciones normales pero con tejido eléctricamente remodelado y se encontró una ventana vulnerable de 2 ms entre los 183 y 184 ms. En la aurícula dilatada la ventana fue de 18 ms, como se muestra en la gráfica de la figura 3.

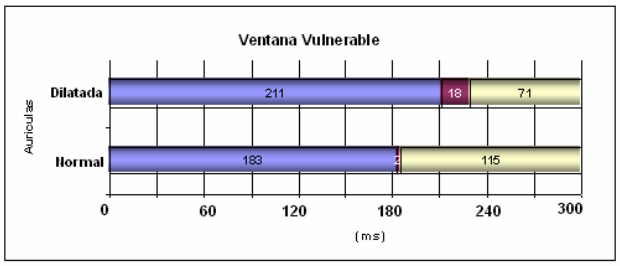


Figura 3*. Ventanas vulnerables, encontradas para los modelos auriculares analizados. Se observa el desplazamiento de la ventana hacia la derecha.*

Estos resultados muestran el impacto que tiene el proceso de dilatación en el desarrollo de la vulnerabilidad a generacion de reentradas para un foco específico, siendo acordes con las apreciaciones realizadas por Eckstein et al. [28].

Se observó igualmente un desplazamiento de los límites inferiores de la ventana como se indica en la figura 3, de 28 ms.

4. Conclusiones

En este trabajo desarrollamos dos modelos 3D realistas de aurícula humana que representaron un proceso de dilatación auricular izquierda, en los que se detallan la actividad eléctrica en situaciones normales y de remodelado. El estudio revela el fuerte impacto de la vulnerabilidad a reentradas que se generan en el tejido auricular para focos ectópicos específicos en la medida que se tiene mayor dilatación. Con ello se demuestra claramente el papel que juega la geometría y como el desarrollo de estos modelos permiten analizar el comportamiento en diferentes zonas y con datos anatómicos realistas.

Agradecimientos

Por último agradecer el soporte financiero recibido por el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica del Ministerio de Educación y Ciencia de España (TIN2004-03602 y TEC2005-04199) y por la Universidad de Caldas en Manizales Colombia.

Referencias

[1] Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW,Cohn KE. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann.Intern.Med.*, vol 69, 1968, pp 13-20,

[2] Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br.Heart J.*, vol 34, 1972, pp 520-525.

[3] Janse MJ. Why does atrial fibrillation occur? *Eur.Heart J.*, vol 18 Suppl C, 1997, pag. C12-C18.

[4] Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk WJ,Cape RD. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am.Heart J.*, vol 119, 1990, pp 1069-1076.

[5] Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ,Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*, vol 89, 1994, pp 724-730.

[6] Solti F, Vecsey T,Kekesi V. Effect of atrial dilatation on the tendency of atrial arrhythmias. *Acta Physiol Hung.*, vol 74, 1989, pp 49-55.

[7] Ravelli F, Allessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation*, vol 96, 1997, pp 1686-1695,

[8] Chorro FJ, Egea S, Mainar L, Canoves J, Sanchis J, Llavador E, Lopez-Merino V,Such L. [Acute changes in wavelength of the process of auricular activation induced by stretching. Experimental study]. *Rev.Esp.Cardiol.*, vol 51, 1998, pp 874-883.

[9] Boyden PA, Tilley LP, Pham TD, Liu SK, Fenoglic JJ, Jr.,Wit AL. Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis. *Am.J.Cardiol.*, vol 49, 1982, pp 1896-1908.

[10] Calkins H, el-Atassi R, Kalbfleisch S, Langberg J,Morady F. Effects of an acute increase in atrial pressure on atrial refractoriness in humans. *Pacing Clin.Electrophysiol.*, vol 15, 1992, pp 1674-1680,

[11] Liu T, Li GP,Li LJ. Atrial dilatation and atrial fibrillation: a vicious circle? *Med.Hypotheses*, vol 65, 2005, pp 410-411.

[12] Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R,Allessie MA. Atrial-Fibrillation Begets Atrial-Fibrillation - A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation*, vol 92, 1995, pp 1954-1968, (ISSN:0009-7322)

[13] Van Wagoner DR. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol 26, 2003, pp 1572-1575, (ISSN:0147-8389)

[14] Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, vol 415, 2002, pp 219-226,

[15] Workman AJ, Kane KA,Rankin AC. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc.Res.*, vol 52, 2001, pp 226-235.

[16] Bosch RF, Zeng XR, Grammer JB, Mewis C,Kuehlkamp V. Ionic current remodeling in chronic atrial fibrillation in humans. *Circulation*, vol 98, 1998, pag. 334, (ISSN:0009-7322)

[17] Bosch RF, Nattel S. Cellular electrophysiology of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, vol 54, 2002, pp 259-269, (ISSN:0008-6363)

[18] Bosch RF, Seipel L,Kuhlkamp V. Remodeling in atrial fibrillation. *Herz*, vol 27, 2002, pp 312-321, (ISSN:0340-9937)

[19] Nygren A, Fiset C, Firek L, Clark JW, Lindblad DS, Clark RB,Giles WR. Mathematical model of an adult human atrial cell - The role of K+ currents in repolarization. *Circulation Research*, vol 82, 1998, pp 63-81, (ISSN:0009-7330)

[20] C. Ruiz V, Tobon C, Heidenreich E,Hornero F. Propagación de potencial de acción en un modelo 3D realista de Aurícula Humana. *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, 2006, pp 113-116.

[21] C. Ruiz, C. Tobón, J. Saiz, E. Heidenreich, Rodriguez J.F., and F. Hornero, "Efecto del Remodelado Eléctrico en la Velocidad de Conducción en un Modelo 3D de Aurícula humana." XXV Congreso Anual de la Sociedad española de Ingeniería Biomédica, 2007, pp 515-518, (ISBN:84-612-0369-7)

[22] Wang K, Ho SY, Gibson DG,Anderson RH. Architecture of Atrial Musculature in Humans. *British Heart Journal*, vol 73, 1995, pp 559-565, (ISSN:0007-0769)

[23] Chauvin M, Shah DC, Haissaguerre M, Marcellin L,Brechenmacher C. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. *Circulation*, vol 101, 2000, pp 647-652.

[24] Cohen GI, White M, Sochowski RA, Klein AL, Bridge PD, Stewart WJ,Chan KL. Reference values for normal adult transesophageal echocardiographic measurements. *J.Am.Soc.Echocardiogr.*, vol 8, 1995, pp 221-230.

[25] Ho SY, Sanchez-Quintana D, and Anderson RH, Can anatomy define electric pathways?, in *International Workshop on Computer Simulation and Experimental Assessment of Electrical Cardiac Function* 1998, pp. 77-86.

[26] Sanfilipo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. Aprospective echocardiographic study. *J.Am.Soc.Echocardiogr.*, vol 82, 1990, pp 792-797.

[27] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le MA, Le MP,Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N.Engl.J.Med.*, vol 339, 1998, pp 659-666.

[28] Eckstein J, Verheule S, de GN, Allessie M,Schotten U. Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria. *Prog.Biophys.Mol.Biol.*, vol 97, 2008, pp 435-451.

Estudio de viabilidad de la medida de impedancia eléctrica para evaluar el rechazo cardíaco

J. Rosell-Ferrer[1], G. Giovinazzo[1], C. Galvez[2], J. Ramos[1], M.A. García González[1], S. Raga[1], M. Sabate[2], J. Cinca[2]

[1]Centro de Investigación en Ing. Biomédica (CREB). Dept. Ing. Electrónica, UPC, Barcelona, España

[2]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, UAB, Barcelona, España

Resumen

La impedancia eléctrica del miocardio presenta un espectro distinto en el tejido normal, isquémico y en la cicatriz resultante de un infarto antiguo. Más recientemente, también se ha demostrado en humanos con transplante de corazón que la impedancia eléctrica puede utilizarse como un indicador del grado de rechazo del injerto. En este trabajo revisamos los métodos y los resultados previos en pacientes transplantados utilizando una medida de impedancia con un catéter introducido percutáneamente hasta las cavidades del corazón y, por último, presentamos estudios recientes en animales para evaluar la realización de las medidas de forma menos invasiva con una sonda esofágica. El método de medida esofágico se basa en una medida de impedancia eléctrica a 4 hilos entre una sonda con dos electrodos en el esófago y otros dos electrodos situados en la superficie del tórax a ambos lados del esternón al nivel del 6º espacio intercostal. Los resultados con la sonda esofágica muestran que la impedancia medida es de unos 25 ohmios y que está modulada por la respiración y, en menor medida, por la contracción del miocardio. No se han apreciado problemas con los movimientos peristálticos del esófago ni con la estabilidad del contacto de los electrodos con la pared del esófago.

1. Introducción

El trasplante cardíaco es, en el momento actual, la mejor opción terapéutica para los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada ya que alarga significativamente la supervivencia y mejora la calidad de vida. No obstante, al tratarse de un alotrasplante, el rechazo es un fenómeno esperable y por tanto requiere tratamiento y control específicos. Dentro del primer año post trasplante, el rechazo se observa en al menos una biopsia en el 70-80% de los pacientes y esta complicación constituye una de las principales causas de muerte a lo largo de este período. Así pues, la detección y tratamiento precoz de este síndrome constituye un objetivo fundamental en los programas de trasplante cardiaco [1][2]

La mayoría de métodos disponibles para el diagnóstico precoz del rechazo cardiaco postrasplante tienen una sensibilidad y especificidad limitadas. El único método fiable es la biopsia endomiocárdica pero este procedimiento es invasivo y no esta exento de morbilidad [3]. Por otro lado, la repetición de la biopsia crea zonas de fibrosis y el rendimiento del material obtenido puede ser cada vez menor. Finalmente, la biopsia no constituye un método perfecto, puesto que está sometido a un error de muestreo derivado del carácter focal del rechazo dentro del corazón [4].

Nuestro grupo viene trabajando desde 1996 en la caracterización in-vivo del tejido de miocardio en cerdos midiendo el espectro de impedancia eléctrica (1 kHz-1 MHz). Utilizando electrodos de aguja intramurales se obtuvo la evolución temporal de dicho espectro para tejido sano e isquémico y, posteriormente, para cicatriz [5]. El tejido normal presenta una relajación simple, con un mínimo de fase alrededor de 300 kHz, el tejido isquémico presenta una relajación doble, con dos mínimos de fase muy pronunciados a 10 kHz y a 300 kHz y la cicatriz presenta un comportamiento resistivo, con módulo plano de valor inferior al de los otros estados del tejido y con fase nula [6][7][8].

La utilidad de la medida de la impedancia miocárdica en detectar el rechazo cardiaco post-trasplante ha sido estudiada recientemente en humanos. Los resultados de este estudio han sido presentados parcialmente en congresos internacionales [9] y los resultados finales han sido publicados en [10].

En este trabajo revisaremos primero los métodos y los resultados obtenidos en las medidas en humanos del rechazo cardíaco mediante el sistema transcatéter. En segundo lugar, presentaremos los estudios conducentes a evaluar la posibilidad de realizar el mismo diagnóstico mediante un método mucho menos invasivo, como es el uso de una sonda naso-gástrica en vez de un catéter intracavitario. Por último se presentarán los resultados preliminares en el modelo porcino.

2. Métodos

2.1. Medida con catéter intracavitario

La técnica consiste en inyectar una corriente alterna (menor a 100 μA, con una frecuencia variable entre 1 y 1000 kHz a través del miocardio mediante un electrocatéter bipolar como los utilizados para ablación eléctrica. Pare ello se utiliza un analizador de impedancias HP-4192A (Hewlett-Packard) como fuente de voltaje (0.1 V) y una etapa de aislamiento diseñada a medida [9] para que se cumplan los requisitos de seguridad eléctrica de equipos médicos de tipo CF (equipos flotantes con aplicación cardiaca directa). La corriente se inyecta entre el polo distal del electrocatéter y un electrodo de referencia (una placa adhesiva de electrocirugía, de Ag/AgCl, cuyas dimensiones son 100x150x1 mm; Telic S.A., Barcelona) situado sobre la piel en la espalda. De esta forma, se puede obtener la diferencia de voltaje entre

el electrodo proximal del electrocatéter y la placa de referencia (figura 1).

La medida de impedancia se realiza a tres hilos, la corriente se inyecta entre el electrodo distal del catéter y un electrodo exterior. De esta forma, la mayor densidad de las líneas de corriente se produce en la superficie interior del miocardio, resultando en una mayor sensibilidad en esta zona. La medida de la caída de tensión se lleva a cabo entre el electrodo exterior y un electrodo proximal del catéter por el que no circula corriente.

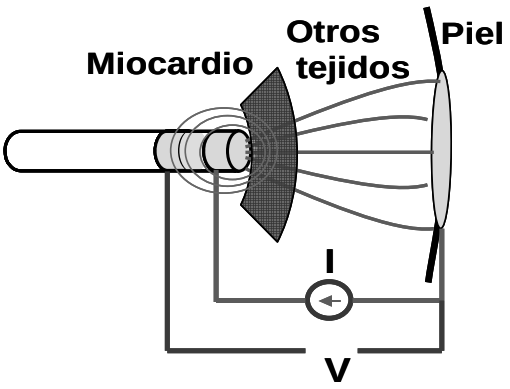


Figura 1. *Medida con catéter intracavitario y electrodo superficial.*

En las medidas en pacientes se introdujo 1 catéter (Blazer II, 7-Fr/4mm) a través de la vena yugular o femoral hacia las distintas cavidades del corazón derecho. La posición del catéter se visualizó por medio de un equipo de fluoroscopía de rayos X. Este estudio y los siguientes fueron aprobados por el comité de ética del hospital y se llevó a cabo siguiendo las normas internacionales.

La población de estudio a analizar se compone de dos grupos de enfermos:

Grupo control. Pacientes a los que se les realiza un estudio electrofisiológico por diagnóstico y/o tratamiento de arritmias supraventriculares. Estos pacientes no presentan ninguna cardiopatía estructural.

Grupo transplantado. Pacientes sometidos a transplante de corazón durante los últimos dos años. A los cuales se les realiza biopsias endomiocárdicas periódicamente de acuerdo con el protocolo clínico del Hospital de Sant Pau.

El procedimiento se lleva a cabo en pacientes despiertos sedados ligeramente en una de las salas de hemodinámica del Hospital. El catéter se introduce por vía percutánea con anestesia local. En los pacientes del grupo control se utiliza la vena femoral, mientras que en los transplantados puede ser por yugular o femoral. Los puntos a medir en ambos grupos son: vena cava superior, vena cava inferior, aurícula derecha y ventrículo derecho. Las medidas en la aurícula derecha y ventrículo derecho se realizaron en contacto con el tejido y flotando en la cavidad.

2.2. Medida con sonda esofágica

La alternativa que presentamos consiste en medir los cambios de la impedancia miocárdica con una sonda colocada en el esófago dada la estrecha relación de vecindad que guarda el tercio distal de éste órgano con y el corazón. El método que se propone, con una sonda esofágica, es técnicamente muy similar al utilizado con el catéter intracavitario con la ventaja de que el coste de las sondas es inferior a los electrocatéteres y el riesgo para el paciente es mucho menor. El coste también se reduce ya que las medidas con catéter intracavitario requieren del uso de una sala de cateterismo cardiaco y en cambio las medidas con una sonda esofágica pueden realizarse en salas de exploración de cardiología convencionales. La aplicabilidad clínica del método va a depender de la especificidad y la sensibilidad de la medida transesofagica.

El sistema de medida utilizado puede ser idéntico al utilizado con el catéter intracavitario. Sin embargo, por motivos prácticos, se ha sustituido el sistema comercial de medida de impedancias HP-4192A por un sistema diseñado a medida que tiene un coste y peso menor que el anterior. La etapa frontal de aislamiento es la misma que en los estudios intracavitarios pero sustituyendo los conectores para adaptarlos a las sondas esofágicas.

Un cambio importante en los métodos es que se ha optado por una medida a 4 electrodos, en vez de a tres electrodos como se realizó previamente. Este cambio hace que la impedancia del electrodo de referencia no afecte a la medida y tiene el inconveniente de que hay que poner dos electrodos sobre la piel.

La posición de los electrodos superficiales es la que se puede ver en la figura 2. El electrodo de inyección de corriente se sitúa en la superficie del tórax en el lado izquierdo del esternón al nivel del 6º espacio intercostal y el electrodo detector de tensión en una posición simétrica a la derecha del esternón. Además de los dos electrodos para la medida de impedancia se utilizan 3 más para la medida de la derivación I del ECG y 6 electrodos para las medidas precordiales de ECG.

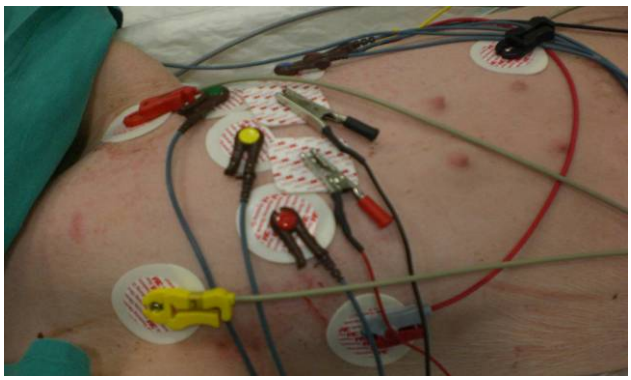


Figura 2. *Posición de los electrodos en el modelo porcino. Los cuadrados son los de impedancia, los redondos son los de electrocardiografía.*

2.3. Preparación experimental en animales

Para la evaluación del sistema de medida esofágico se han utilizado cerdos del tipo híbridos comerciales, cuyo peso oscila entre los 25 y los 30 kg. Tras sedar a los animales con azaperona (4 mg/kg, i.m.) se anestesian con tiopental

sódico (30 mg/kg, i.v.) y se intuban. La ventilación pulmonar se mantiene mediante un respirador, con una concentración de oxígeno del 41 % y un ritmo de 15 inspiraciones por minuto.

Se realiza la monitorización continua del ECG de 12 derivaciones y todas las señales se almacenan en soporte digital. Se introducen cánulas arteriales en la femoral y carótida para el registro continuo de la presión arterial y acceso al corazón. Se monitoriza el estado de oxigenación del animal con pulsioximetría.

El catéter de medición de impedancia transesofágica se coloca en el tercio distal de este órgano bajo control radiológico. Asimismo, se puede detectar que el electrocatéter se halla en la vecindad del corazón cuando el electrograma local registrado bipolarmente con la sonda esofágica muestre una deflexión positiva-negativa de amplitud similar en la onda P.

Para simular un infarto, la oclusión coronaria se realiza mediante un catéter balon intracoronario de angioplastia (AQUA T3-® Cordis) que se introduce por vía arterial (femoral o carótida) bajo control radiológico.

Una vez obtenidos los registros basales del ECG (derivación I y ECG esofágico), del ECG de 12 derivaciones e impedancia transesofágica se procede a la oclusión de la arteria coronaria correspondiente durante un período de unos 60 minutos tras los cuales se reperfunde el miocardio deshinchando el balón intracoronario por un período de 15 minutos. Durante la oclusión y repercusión coronaria se obtienen registros de todas las variables mencionadas.

3. Resultados

3.1. Medida con catéter intracavitario

Los principales resultados obtenidos en el grupo control y en los pacientes transplantados, son los siguientes [10]:

- Existe una gran variabilidad inter-sujeto en la impedancia medida, el factor determinante en ella parece ser la impedancia del electrodo de referencia.
- Las variaciones temporales de la impedancia medida por la respiración son importantes y requieren un filtrado de la señal en la banda frecuencial de la respiración.
- El análisis multiparamétrico demuestra que las componentes de la impedancia compleja que están más correlacionadas con el nivel de rechazo son diferencias entre medidas realizadas en la aurícula y el ventrículo derechos.

A partir de estas resultados se optó por utilizar el promedio de impedancias a lo largo de todo el tiempo de medida (con esto se evita la influencia de la respiración) y utilizar diferencias de magnitud y diferencias de fase entre el ventrículo y la aurícula en cada sujeto (con este método se reducen el efecto de la impedancia del electrodo de referencia y otros tejidos que puedan afectar a la medida distintos al miocardio).

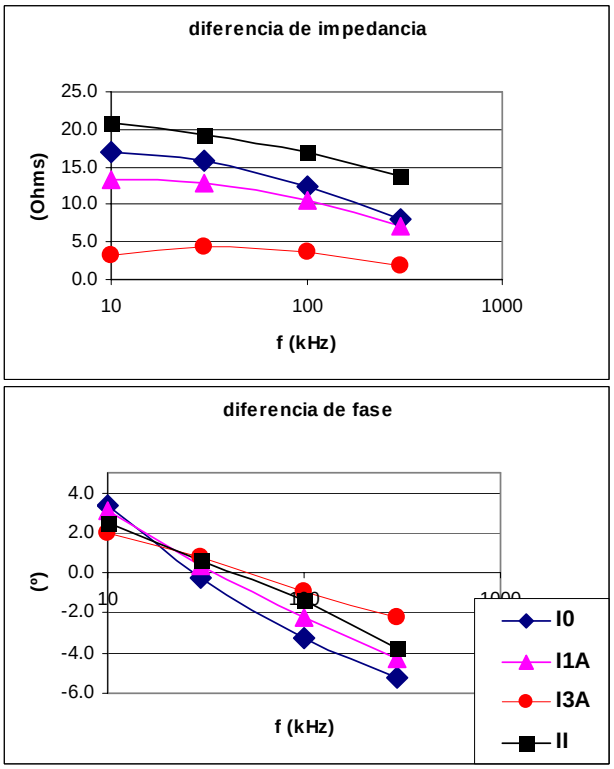


Figura 3. *Espectros de impedancia obtenidos para distintos niveles de rechazo (0, 1A y 3A) y un grupo de pacientes sin transplante (II).*

En la figura 3 se muestran los resultados del espectro de impedancia obtenido como la diferencia de una medida a través del electrocatéter situado en la pared interior de la aurícula y del ventrículo derecho para distintos niveles de rechazo (0, 1A y 3A) y el grupo de pacientes sin transplante (II).

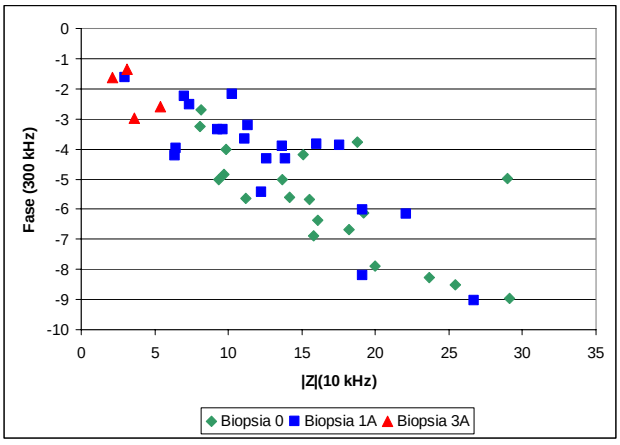


Figura 4.*Distribución de los pacientes transplantados según el grado determinado por las biopsias, relación con magnitud y fase de la diferencia de impedancias.*

Se puede observar que a mayor grado de rechazo la diferencia en la magnitud de la impedancia entre las dos cavidades es menor pero la fase sigue un comportamiento más complejo.

De estas medidas espectrales se pueden deducir cuales son las frecuencias que presentan una mayor correlación

con el grado de rechazo. Realizado el análisis, se comprueba que los mejores estimadores del grado de rechazo son la magnitud a 10 kHz y la fase a 300 kHz [10]. En la figura 4 pueden observarse los resultados de forma individual para todos los pacientes transplantados en función del resultado de las biopsias de control realizadas.

3.2. Medida con sonda esofágica

Las medidas realizadas hasta el momento en animales con la sonda esofágica han permitido evaluar los siguientes aspectos.

Las sondas esofágicas que han dado mejores resultados en cuanto a su impedancia de contacto y su estabilidad han sido los FIAB (Italy, model Esoflex 2S)

La impedancia de los electrodos esofágicos utilizados y de los electrodos cutáneos tienen los valores representados en la figura 5.

La impedancia medida está entorno de los 24 Ohmios con una fase negativa de pocos grados, excepto a 1 MHz que es positiva debido a errores en la medida.

El efecto de la ventilación y del latido cardiaco son parecidos a las medidas intracavitarias, siendo imprescindible el filtrar la respiración ya que las variaciones que produce pueden llegar a los 5 Ohmios.

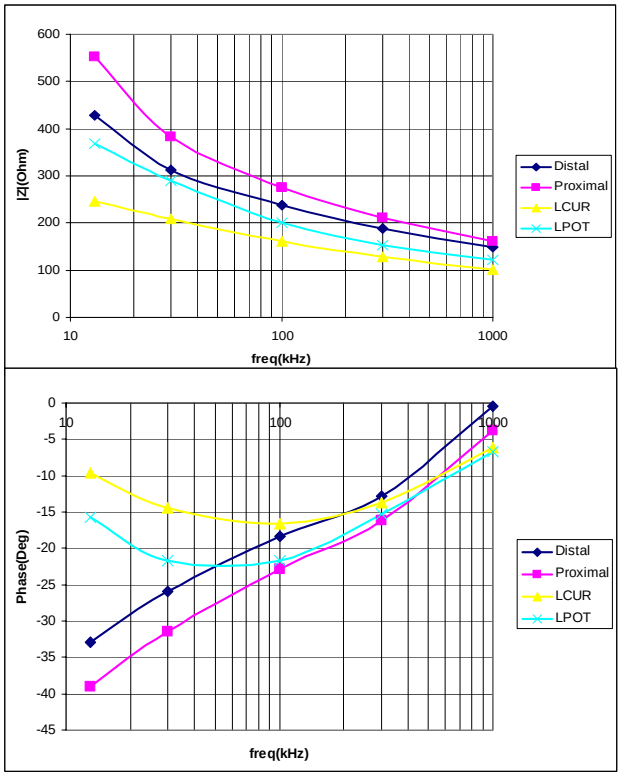


Figura 5. *Impedancia de los electrodos en medidas esofágicas.*

4. Conclusiones

Las medidas esofágicas presentan variaciones de impedancia por respiración y latido cardiaco parecidas a las intracavitarias. El método a 4 electrodos ha reducido la impedancia medida a unos 25 Ohmios ya que elimina la contribución del electrodo de referencia. A falta del estudio de sensibilidad a los cambios en las propiedades del miocardio producidas por el rechazo, el método transesofágico no parece tener problemas añadidos a los del sistema intracavitario.

Agradecimientos

Este trabajo ha estado financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología y FEDER (proyectos SAF2001-1660 y SAF2005-02270) y el Ministerio de Sanidad a través de las Redes de Investigación del Instituto de Salud Carlos III (proyecto REDINSCOR).

Referencias

[1] Hosenpud JD The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: Seventeenth Official Report-2000. *J Heart Lung Transpl*. 2000, 19, 909-931.

[2] Chandler Ch & Passaro E. Transplant Rejection. *Arch Surg* 1993;128:279-283.

[3] Caves PK, Stimson EB, Billingham M, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipient. Experience with a new technique. *Ann Thorac Surg* 1973;16: 325-336.

[4] Kemkes BM, Schütz A, Engelhardt M, Brandl U, Breuer M. Noninvasive Methods of Rejection Diagnosis After Heart Transplantation. J Heart Lung Transplant 1992; 11:S221-231.

[5] Cinca J, Warren M, Rodriguez-Sinovas A, Tresànchez M, Carreño A, Bragós R, Casas, O, Domingo A, Soler-Soler J. (1998): Passive transmission of ischemic ST changes in low electrical resistance myocardial infarct scar in the pig. *Cardiovascular Research*, 40:1, 103-112.

[6] Bragós R, Yáñez A, Riu PJ, Tresànchez M, Warren M, Carreño A, Cinca J. (1996): Espectro de la impedancia del miocardio porcino in-situ durante la isquemia. Parte I: Sistema de medida *Proceedings of the XIV SEIB Conference* 1996, 97-99.

[7] Warren M, Bragós R, Casas O, Rodriguez-Sinovas A, Rosell J, Anivarro I, Cinca J (2000): Percutaneous electrocatheter technique for on-line detection of healed transmural myocardial infarction. *Pacing and Clinical Electrophysiology (PACE)*, 23, 1283-1287.

[8] Yolocuauhtli Salazar, Ramon Bragos, Oscar Casas, Juan Cinca, and Javier Rosell Transmural Versus Non-transmural In Situ Electrical Impedance Spectrum for Healthy, Ischemic, and Healed Myocardium. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 8, 2004, pp. 1421-1427

[9] Rosell-Ferrer J, Bragós R, Ramos-Castro J, Salazar Y, Fernández M, Riu P, García-González M Á, Vinolas A, Rodriguez-Font A, Garcia-Picart J, Bayes-Genis A and Cinca J, Myocardial Electrical Impedance Spectroscopy in Transplanted Human Heart With and Without Graf Rejection. *IFMBE Proceedings*, Vol. 11. 2005. ISSN 1727-1983, pp 767-770.

[10] Cinca J, Ramos J, Garcia M Á, Bragos R, Bayés-Genís A, Salazar Y, Bordes R, Mirabet S, Padró JM, Garcia Picart J, Viñolas X y Rosell-Ferrer J Changes in myocardial electrical impedance in human heart graft rejection. *European Journal of Heart Failure, in press.*

VrPET/CT: Desarrollo y Resultados Iniciales de un Nuevo Tomógrafo Multimodalidad para Animales de Laboratorio

E. Lage[1], J. J. Vaquero[1], A. Sisniega[1], S. España[2], G. Tapias[1], A. Udías[1], V. Garcia[1], A. Rodríguez-Ruano[1], M. Desco[1]

[1] Laboratorio de Imagen Médica, Unidad de Medicina y Cirugía Experimental Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[2] Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear. Facultad de Ciencias Físicas, Universidad Complutense de Madrid, España

Resumen

Este trabajo describe el proceso de desarrollo y la evaluación inicial de un nuevo sistema tomográfico PET/CT de alta resolución, enfocado a la realización de estudios preclínicos "in-vivo" con animales de laboratorio. En el diseño implementado, los centros geométricos de cada modalidad de imagen están alineados mecánicamente permitiendo la obtención de conjuntos de datos con información anatómica y funcional que se registran y fusionan de forma automática. El sistema PET (VrPET) esta basado en 2 bloques de detección enfrentados que proporcionan un campo de visión de 87 x 87 x 45.6 mm^3, resolución espacial de ~1.5 mm y elevada sensibilidad (2.3%). El sistema CT consta de una fuente de rayos X micro-focal de 50 kV con hasta 50W de potencia y un detector digital formado por elementos semiconductores cuyo tamaño de píxel se puede configurar a 50,100 o 200 µm. Esta modalidad permite alcanzar resoluciones espaciales de hasta 46 µm proporcionando un campo de visión apropiado para roedores (~75 mm^2) y una resolución temporal de hasta 9 fps utilizando el mayor tamaño de píxel.

1. Introducción y Motivación

En los últimos tiempos, la utilización de modelos animales para la investigación preclínica de enfermedades humanas combinada con el desarrollo tecnológico de los equipos de imagen funcional ha propiciado el desarrollo de sistemas PET (Tomografía por Emisión de Positrones) específicamente diseñados para animales de laboratorio. Estos equipos permiten la realización de estudios longitudinales sobre un mismo sujeto, minimizando el trabajo necesario para el análisis de los datos y el número de animales a utilizar comparado con el uso de técnicas funcionales alternativas como la autorradiografía o los análisis histológicos. En contraposición a lo dicho, la utilidad de la técnica PET, especialmente al aplicarse en animales de laboratorio, está limitada en situaciones en las que la localización anatómica de la captación de trazador es ambigua. Por esta razón, la demanda de sistemas clínicos PET esta cayendo en la actualidad, dando paso a la utilización de sistemas combinados PET/CT capaces de adquirir conjuntos de datos anatómicos y funcionales cuyo registro y posterior fusión minimizan los errores diagnósticos debidos a la relativamente pobre resolución espacial del PET y a la baja especificidad de algunos radiofármacos (Figura 1).

Dada la importancia del uso de roedores en investigación biomédica, esta misma tendencia está empezando a verse en los equipos para animales de laboratorio, siendo la consecuencia inmediata la introducción en el mercado de sistemas multimodalidad adecuados a este fin [1].

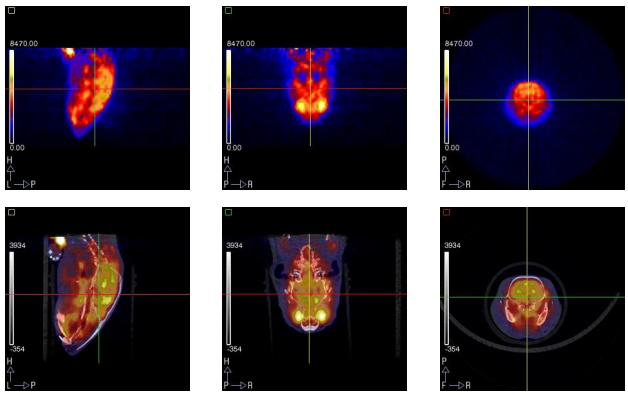


Figura 1. *Vistas sagital, axial y coronal de un estudio PET cerebral (fila superior) realizado en un hámster anestesiado al que se le inyectaron 310 µCi ^{18}F-FDG. Las imágenes de la fila inferior muestran los datos PET/CT fusionados de las mismas rodajas, proporcionando información adicional sobre la localización exacta de las zonas de captación.*

Este trabajo describe el proceso de desarrollo y la evaluación inicial de un tomógrafo PET/CT rotatorio para pequeños animales, cuyo diseño se basa en una evolución del tomógrafo rPET [2] y un sistema micro-CT de haz cónico recientemente desarrollado por nuestro grupo, cuyo diseño y evaluación completa han sido detallados en otras publicaciones [3-4].

2. Diseño del Escáner

De las diferentes aproximaciones utilizadas para el desarrollo de sistemas PET/CT, la más común consiste en colocar las dos modalidades de imagen una a continuación de la otra en la dirección axial, de tal forma que el paciente es trasladado entre ellas por medio de un eje de desplazamiento lineal. Este tipo de solución basada en dos sistemas de imagen esencialmente independientes, incrementa la dificultad mecánica para la integración y alineamiento de ambas máquinas en el mismo soporte. Adicionalmente, implica la utilización de una etapa de

desplazamiento axial de elevada longitud que ha de ser de un material de poca densidad para no interferir en la imagen CT. Esto convierte en crítica la estabilidad de este elemento y su inmunidad ante vibraciones debidas a las rotaciones del gantry, dado que estas pueden provocar artefactos en las imágenes reconstruidas y problemas adicionales para el pegado de las diferentes posiciones axiales de un mismo estudio, cuando se utilizan protocolos de alta resolución espacial.

La aproximación de diseño utilizada en VrPET/CT está basada en un soporte rotatorio común en el cual se han montado 4 detectores PET agrupados en 2 bloques enfrentados y un sistema micro-CT compuesto por un tubo de rayos X y un sensor de imagen digital. Los diferentes elementos se han colocado en el soporte de tal forma, que los centros geométricos de ambas modalidades están mecánicamente alineados (Figura 2).

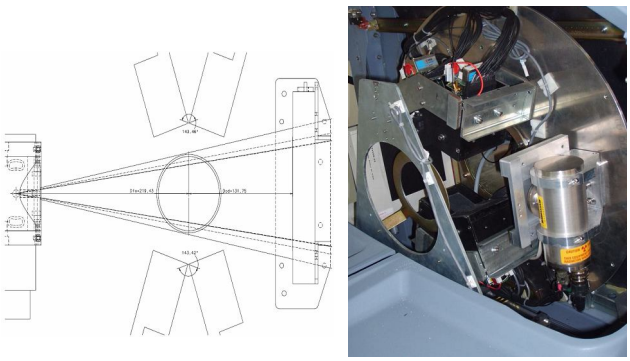


Figura 2. *Geometría del sistema VrPET/CT (izquierda) donde se muestra el haz cónico de rayos X que se proyecta sobre el detector y la disposición de los 4 detectores PET. A la derecha se muestra una foto del primer prototipo construido.*

El escáner incluye una etapa de desplazamiento lineal para mover el animal u objeto bajo estudio a lo largo de la dimensión axial del campo de visión, permitiendo de esta forma la realización de estudios de cuerpo entero. Ambos ejes de movimiento (cama y anillo rotatorio) son manejados por medio de motores paso a paso y controladoras digitales desde un computador de control, lo que permite el posicionamiento de los mismos con resolución submilimétrica y elevada repetibilidad.

2.1. Detectores y Electrónica del Sistema PET

El rPET original (Suinsa Medical Systems) es un sistema tomográfico rotatorio compuesto por cuatro detectores agrupados en dos parejas ortogonales, que dan lugar a un campo de visión de aproximadamente 45 x 45 x 45 mm^3. Para integrar este sistema con el CT y mejorar el rendimiento del conjunto, se recolocaron los 4 detectores del sistema original en 2 módulos opuestos con forma de V (VrPET) (Figura 3). En esta configuración, cada uno de los 4 detectores del sistema es capaz de detectar fotones coincidentes con los 2 detectores del módulo opuesto, proporcionando un campo de visión transaxial de aproximadamente el doble que en el sistema original (~87x87 mm^2).

Los detectores están basados en cristales de centelleo (LYSO, Glendfield Partners) de 1.5 x 1.5 x 12 mm^3, ensamblados en matrices de 30 x 30 elementos y separados entre si por una capa de 100 µm de material reflectante. Cada una de estas matrices se acoplo a un tubo fotomultiplicador sensible a posición (Hamamatsu, H8500) utilizando grasa óptica (Bicron/Saint Gobain, BC-630) con coeficiente de refracción 1.465.

Figura 3. *Módulo detector del VrPET (izquierda): Cada módulo esta compuesto de dos detectores (visibles a ambos lados de la carcasa externa) basados en tubos fotomultiplicadores sensibles a posición y cristales de centelleo pixelados. Imágenes de llenado de campo (derecha) en las que se ven los 30 x 30 cristales de cada detector.*

Las señales de salida de cada fotomultiplicador son preprocesadas por un conjunto de placas acopladas a su parte trasera, cuyas funcionalidades son: reducir el número de señales a digitalizar para la caracterización de los fotones detectados y adaptar los pulsos de salida al rango dinámico del sistema de adquisición de datos. A este respecto se ha utilizado un sistema centralizado con salida Gigabit-Ethernet, basado en integradores de carga para la digitalización de las señales de los detectores y en una unidad de control implementada sobre FPGA para la detección de fotones coincidentes (resolución temporal 5 ns) y la gestión del disparo de los módulos del sistema (tiempo muerto instantáneo ~1.8 µs). Adicionalmente, se ha incluido un modulo de contadores de propósito general que permite la inclusión de información de sincronismo en las tramas de datos digitalizados.

2.2. Sistema Micro-CT

El sistema micro-CT utiliza un tubo de rayos X (Oxford Instruments, XTG5011) con 35 µm de tamaño focal, ánodo estacionario de tungsteno y ventana de salida de berilio.

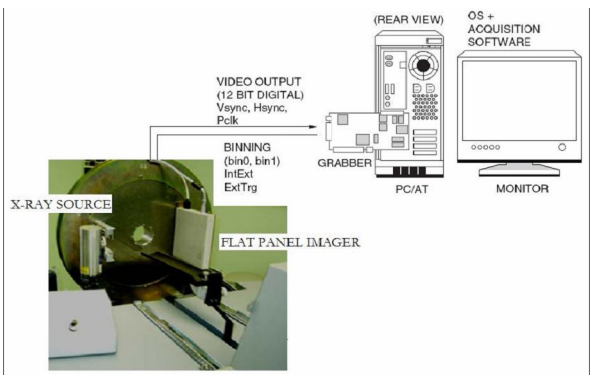


Figura 4. *Esquema de funcionamiento del CT. Durante la adquisición de datos, el ordenador se encarga de sincronizar los movimientos del equipo con la captura de imagen en el detector. Los datos adquiridos se transfieren al ordenador por medio de una tarjeta capturadora de video.*

Las condiciones de funcionamiento de este elemento (de 0 a 50 kV, hasta 50 W) se configuran desde el ordenador de control por medio de un interfaz USB/I2C.

Como detector se ha utilizado un sensor digital de rayos X (Hamamatsu, C7942) cuya área activa (120 x 120 mm) tiene un tamaño de píxel configurable entre 50, 100 o 200 µm. La interface con el ordenador encargado del procesado de las proyecciones, es una tarjeta PCI capturadora de video (Epix Inc., PIXCI D2X) que permite configurar las características del detector y gestiona la colocación de los datos adquiridos en zonas de memoria RAM accesible para el software de adquisición. Este montaje permite alcanzar tasas de transferencia de hasta 9 cuadros por segundo (fps) con 200 µm de tamaño de píxel. En las restantes configuraciones, la tasa de transferencia disminuye proporcionalmente al aumento del número de datos a transferir cuando se utilizan tamaños de píxel menores.

La selección del tamaño de píxel del detector combinada con otros parámetros de adquisición como el número de posiciones angulares adquiridas o el número de cuadros que se utilizan para obtener una proyección, permiten la selección de diferentes protocolos de funcionamiento: Alta-Velocidad (baja resolución), Alta resolución espacial (se incrementa la dosis), etc.

3. Correcciones y Reconstrucción de Datos

Durante la adquisición en modo PET, la información sobre los fotones detectados (ventana de energía de 100 a 700 keV) se guarda en archivos modo lista que contienen dos tipos de eventos diferentes:

- *Eventos de datos* que caracterizan los rayos γ en posición y energía.
- *Eventos de sincronismo* con información necesaria para la reconstrucción de los datos y la aplicación de las correcciones pertinentes a los mismos.

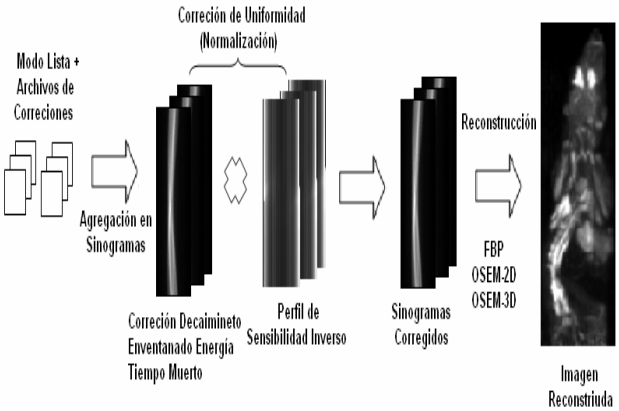


Figura 5. *Procesado de los datos PET para la generación de imágenes tomográficas. Durante la agregación de los datos en sinogramas se compensan los efectos físicos inherentes a la técnica y la instrumentación utilizada.*

Tras su adquisición los archivos de datos son reordenados por la interface de usuario (MMWKS [5]) para formar sinogramas de 117 rayos y 190 ángulos en todas las posibles combinaciones axiales. Durante el proceso, los eventos detectados se asignan a cristales físicos de los detectores correspondientes y a canales de energía específicos, por medio de tablas de equivalencia obtenidas en el proceso de calibración del aparato.

Adicionalmente, los eventos se filtran en función de la ventana de energía seleccionada en la adquisición y se aplican correcciones para compensar problemas de alineamiento inter-detectores, las pérdidas debidas al decaimiento radioactivo de la fuente utilizada y las pérdidas debidas al tiempo muerto del sistema de adquisición. Antes de proceder a la reconstrucción de los sinogramas mediante alguno de los métodos disponibles en la interface de usuario (SSRB+FBP, OSEM-2D (con SSRB o FORE) y OSEM-3D), éstos reciben una última corrección que busca compensar la distribución no uniforme de las líneas de respuesta en la coordenada radial de los sinogramas y las diferencias entre la sensibilidad relativa de cada cristal (Figura 5). Esta corrección se genera a partir de la adquisición de una fuente cilíndrica, que produce una irradiación uniforme del campo de visión y que permite la extracción del patrón de sensibilidad en cada zona del escáner y por tanto el factor a aplicar para su normalización.

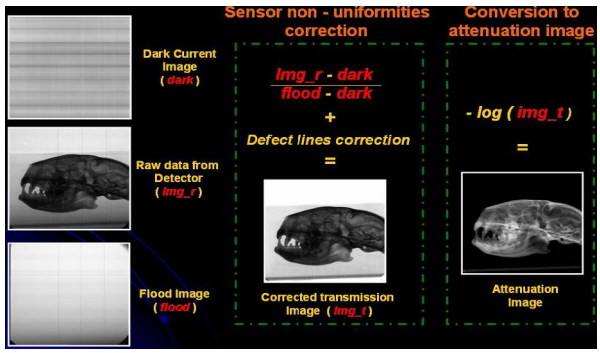


Figura 6. *Procesado de las proyecciones durante la adquisición en modo CT. Después de aplicar la corrección debida a las no uniformidades del detector y aplicar correcciones finas de alineamiento fuente-detector las imágenes de transmisión se convierten en imágenes de atenuación.*

Durante la adquisición de datos en modo CT, se corrigen las imágenes de transmisión adquiridas con el detector para evitar ciertas no-uniformidades debidas al proceso de fabricación del mismo. Además, las proyecciones se convierten en imágenes de atenuación en las cuales el valor de cada píxel es función de la densidad del tejido presente en cada punto (Figura 6). Entre las correcciones mencionadas cabe destacar las debidas a:

1. *Corriente de oscuridad*: La matriz de respuesta del detector proporciona un valor no nulo en ausencia de excitación. Este efecto se corrige restando a las imágenes adquiridas una imagen con suficiente estadística, adquirida sin irradiar el detector.
2. *No uniformidad*: Es necesaria para la ecualización de la ganancia de cada píxel del detector. Para realizar esta corrección se adquiere una imagen con la fuente de rayos X ajustada a los valores de voltaje y amperaje que se vayan a utilizar durante el estudio. Se elimina de la misma la componente debida a la corriente de oscuridad y se utilizan los valores obtenidos en cada píxel como divisores para los píxeles homólogos de las proyecciones adquiridas.

3. *Elementos defectuosos*: Existen elementos en el área activa del detector que no responden a la irradiación recibida, proporcionando un valor constante en su lectura. La corrección de estos elementos (píxeles, filas o columnas) se realiza mediante interpolación con los elementos vecinos.
4. *Corrección de alineamientos*: Para compensar errores mecánicos en el posicionamiento de la fuente y el detector, se aplica un ajuste de alineamiento a las proyecciones en tiempo de adquisición, mediante factores calculados a partir del procedimiento descrito en [6].

Para la reconstrucción del conjunto de proyecciones obtenido tras la realización de los estudios se utiliza un algoritmo FDK adaptado a la geometría específica del tomógrafo. Durante este proceso, los valores de atenuación presentes en las proyecciones son convertidos a unidades Hounsfield y se compensa el efecto físico conocido como endurecimiento del haz mediante técnicas analíticas.

4. Alineamiento y Fusión Inter-Modalidad

Aunque los campos de visión de los dos sistemas de imagen se alinean durante el proceso de montaje, inevitablemente y debido a las tolerancias existentes en la mecánica, existe un cierto grado de desajuste remanente que es necesario corregir. Esto se consigue mediante la obtención de la matriz de desplazamiento entre los sistemas de coordenadas de las 2 modalidades de imagen. En el proceso se utiliza un maniquí compuesto por tres fuentes lineales (capilares, en los que se ha introducido ^{18}F-FDG) dispuestas en diferentes planos transaxiales de tal forma que se cruzan en el plano axial.

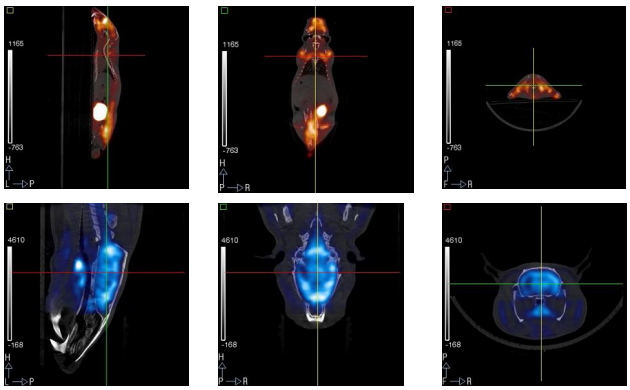


Figura 7. *Imágenes PET/CT registradas y fusionadas adquiridas in-vivo con el VrPET/CT. Los cortes de la fila superior corresponden a un estudio de cuerpo entero (3 posiciones axiales, total 40 minutos, 260 μCi de ^{18}F-FDG) de un ratón de 24 g. Para el CT se utilizó un protocolo de alta velocidad y baja dosis (130 μA, 40 kV, píxel 200 μm, 3 minutos adquisición). Las imágenes de la fila inferior corresponden a un estudio cerebral (400 μCi de ^{18}F-FDG, 30 minutos adquisición) de una rata de 400 g a la que se provocó una isquemia leve en el hemisferio cerebral derecho. El CT se adquirió utilizando un protocolo de alta velocidad y baja dosis (45 kV, 250 μA, píxel 200 μm).*

A partir de la adquisición del maniquí en ambas modalidades, se determinan los desplazamientos y rotaciones entre ambos volúmenes mediante un algoritmo basado en la detección y localización de los puntos de cruce de las fuentes lineales. Los valores resultantes de este cómputo se almacenan en un archivo de calibración y se incluyen en los subsecuentes ficheros de cabecera de las imágenes reconstruidas. De esta forma, la consola de usuario es capaz de registrar y fusionar los volúmenes correspondientes de forma automática, en caso de que así se requiera por parte del usuario (Figura 7).

4. Discusión y Conclusiones

Se ha desarrollado un nuevo sistema PET/CT rotatorio para roedores, que ofrece prestaciones equiparables a las de otros sistemas existentes y un elevado rendimiento calidad/coste. Aunque es necesaria una evaluación exhaustiva de las características funcionales del sistema PET, las medidas de rendimiento preliminares (resolución tomográfica ~1.5 mm y sensibilidad ~2.3 % en el centro del campo de visión) y los estudios realizados con roedores hasta la fecha, nos permiten concluir que el VrPET/CT es una herramienta competitiva para la obtención de imágenes de animales de laboratorio. En la actualidad se está trabajando en añadir diferentes características al equipo como la posibilidad de sincronizar la adquisición PET con señales biológicas (pulso cardiaco o respiración) o la aplicación de una corrección de atenuación en las imágenes PET basada en la imagen de CT.

Agradecimientos

Los autores agradecen a SUINSA Medical Systems su ayuda en la construcción del tomógrafo. El trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos TEC2004-07052-C02 del Ministerio de Educación y Ciencia, GR/SAL/024104 de la Comunidad de Madrid, y CD-TEAM, programa CENIT, Ministerio de Industria.

Referencias

[1] H. Liang et al. *"A microPET/CT system for in vivo small animal imaging"*. Physics in Medicine and Biology, 52(2007) 2881-3894.

[2] J.J. Vaquero et. al. "*rPET detectors design and data processing*". IEEE Nucl. Sci. Symposium Conference Record, 2005.

[3] E. Lage et al. *"Design and Development of a High Performance micro-CT system for small-animal Imaging"*. IEEE Nucl. Sci. Symposium Conference Record, 2007.

[4] J.J. Vaquero et. al. "*Assesment of a new CT system for Small animals"*. IEEE Transactions on Nuclear Science , June 2008

[5] J. Pascau et. al." *Multimodality workstation for small animal image visualization and Analisys"*, IEEE Nucl. Sci. Symposium Conference Record, 2005.

[6] F. Noo et. Al. "*Analytic method based on identification of ellipse parameters for scanner calibration in cone beam tomography"*. Physics in Medicine and Biology vol 45(2000), pp 3489-3508.

Espectroscopia de Impedancia Eléctrica para la caracterización de tejidos biológicos. Aplicación específica a medidas dinámicas.

B. Sánchez Terrones[1], P.J. Riu i Costa[1], J. Rosell Ferrer[1], R. Bragós Bardia[1]

[1] Departamento de Ingeniería Electrónica, UPC, Barcelona. bsanchez@eel.upc.edu

Resumen

La Espectroscopia de Impedancia Eléctrica es un método no destructivo para medir las propiedades eléctricas activas y pasivas de los objetos biológicos. Permite caracterizar el estado de tejidos y órganos y detectar anomalías fisiológicas. La medida de espectroscopía de impedancia eléctrica suele llevarse a cabo con la técnica de barrido frecuencial. Cuando se trata de medir las propiedades eléctricas de órganos que presentan movimiento, es necesario asegurar que la medida de bioimpedancia no está afectada por la modulación mecánica, con lo que suele llevarse a cabo un promediado temporal largo. Por otro lado, la adquisición de la modulación puede ser útil para obtener mas información para el diagnóstico, pero para ello hace falta un método de medida más rápido que el barrido, como el que se obtiene usando señales de ancho de banda grande para obtener información simultánea en más de una frecuencia a la vez. Las señales de ancho de banda grande típicas en aplicaciones biomédicas son secuencias pseudo-aleatorias, ruido blanco, pulsos, etc. En esta publicación se presenta la metodología de diseño de señales multiseno adecuadas para la identificación de relajaciones de bioimpedancia basadas en una distribución Bilateral Casi-Logarítmica de frecuencias. Se ha implementado un algoritmo genético para la minimización del factor de cresta. Se ha diseñado un sistema hardware custom basado en FPGA para la generación de la señal y se está trabajando en un demodulador digital basado en DSP. El sistema de validación provisional utiliza un osciloscopio digital como sistema de adquisición y lleva a cabo la demodulación, estimación de la impedancia y ajuste a modelo utilizando LabView.

1. Introducción

Un material biológico sujeto a la excitación de un campo eléctrico alterno procedente de una fuente externa sufre una relajación de sus parámetros físicos permitividad y conductividad. En una primera aproximación, este comportamiento sucede porque el tiempo de respuesta del material biológico frente a fluctuaciones de campo eléctrico es no nulo y es necesario un tiempo mínimo para reorientar los dipolos eléctricos que lo constituyen. Dicha relajación se traduce en una disminución del valor de impedancia eléctrica o bioimpedancia del material biológico con la frecuencia. Este fenómeno de relajación proporciona información de las características eléctricas íntrinsecas del material biológico en cuestión. Factores como la densidad celular o la conductividad intra o extracelular afectan de forma directa la bioimpedancia. Se identifican tres relajaciones típicas [1,2], de las que la más importante desde el punto de vista de la información fisiológica que aporta es la llamada dispersión β, que está relacionada con la capacidad de la membrana celular, la densidad de células y la dispersión de formas y tamaños. Su rango frecuencial está comprendido entre 1 kHz y 10 MHz. Grosso modo, puede interpretarse esta relajación a partir de la conducción iónica de las corrientes de baja frecuencia, fundamentalmente por el espacio extracelular, encontrando una impedancia elevada, con un descenso de esta impedancia a alta frecuencia, cuando la corriente atraviesa el espacio intra y extracelular gracias al descenso de la impedancia de la capacidad de las membranas celulares. Por lo tanto, la impedancia o dificultad al paso de corriente a baja frecuencia será mayor que a alta frecuencia, provocando así como resultado una relajación de la bioimpedancia.

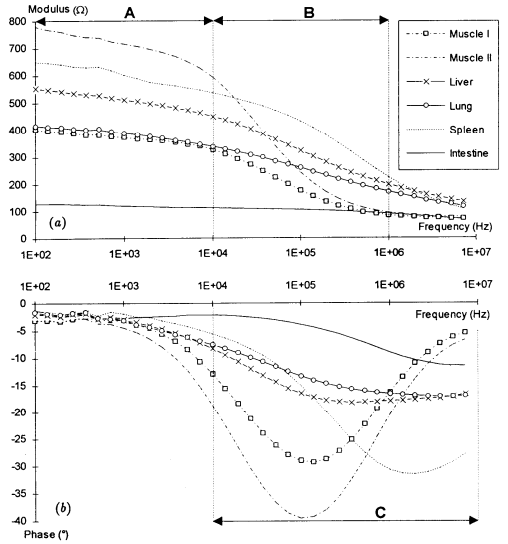


Figura 1. *Relajación de impedancia para distintos tejidos [4].*

El modelo formado por suspensiones celulares en un liquido extracelular es un modelo simple y válido para la descripcion a nivel macroscopico de las propiedas eléctricas pasivas del material biológico. Aunque hay propuestos modelos más complejos, este comportamiento se puede modelar eléctricamente mediante 3 componentes eléctricos: R_e resistencia que esta relacionada con la impedancia del fluido extracelular, R_i, resistencia en paralelo relacionada con el fluido intracelular y en serie con un condensador relacionado con la capacidad de la membrana celular, C_m.

Cuando se pretende obtener información global del espectro de bioimpedancia en materiales biológicos a más de una frecuencia es necesario inyectar señales que

cubran el ancho de banda deseado. Esto suele hacerse mediante un barrido frecuencial, típicamente logarítmico por décadas, que lleva un cierto tiempo en ser aplicado. En medidas sobre órganos móviles, este tiempo debe ser mucho menor que el periodo del movimiento o bien debe llevarse a cabo un promediado temporal delas muestras a cada frecuencia para reducir la modulación en la medida. Para ciertas aplicaciones, como por ejemplo la caracterización de células en dispositivos de microfluídica, la medida de cultivos de miocitos in vitro o la caracterización de miocardio in vivo es necesario usar señales de ancho de banda grande que permitan estimar el espectro de impedancia con una inyección de ráfagas de señal de corta duración. Existen señales para aplicaciones biomédicas como Ruido Blanco, Secuencias Pseudo-Aleatorias, Pulsos Gaussianos, etc. El uso de uno u otra señal vendrá fijado por las especificaciones de sistema. En nuestro caso, se pretende:

1. Maximizar la relación señal-ruido SNR en las frecuencias de medida para minimizar el error en la estimación de amplitud.
2. Limitar la energía inyectada en el tejido biológico para evitar la estimulación nerviosa.
3. Limitar el número de frecuencias de medida sin que ello suponga una pérdida de información y que se pueda ajustar a modelos matemáticos.
4. Mínimizar del tiempo de medida.

Asumiendo los cuatro requisitos anteriores, se identifica que las señales candidatas son las secuencias binarias pseudo-aleatorias (PRBS) y las ráfagas multiseno. La principal característica de ambas es como distribuyen la energía en el espectro de frecuencia. Mientras las primeras esparcen su energía en todo el rango de frecuencias, las multiseno concentran su energía en las frecuencias de interés, tal y como se verá más adelante.

La principales ventajas de las señales PRBS son comportamiento inmune a ruido, factor de cresta mínimo e implementación en eléctronica simple (Linear Feedback Shift Register LFSR) que permite excitar hasta la banda de GHz. Además, son señales deterministas, es decir, la generación de dicha señal sigue un patrón reproducible que permite mejorar la SNR a base de promediar síncronamente distintas medidas. Esto implica que el tiempo de medida no es mínimo. Si tenemos en cuenta que las ráfagas multiseno sí tienen un tiempo de medida mínimo junto con la flexibilidad en la elección de frecuencias y la concentración de la energía a estas frecuencias hacen de ésta última la forma de onda elegida.

A continuación se describe el trabajo realizado para el diseño de ráfagas multiseno optimizadas en la identificación de relajaciones de bioimpedancia.

2. Diseño e implementación

2.1. Diseño de la señal multiseno

Uno de los puntos fuertes de las señales multiseno es la velocidad con la que se puede caracterizar funciones de transferencia, y en concreto, de materiales biológicos donde su bioimpedancia varía con el tiempo. La expresión temporal de una una ráfaga multiseno formada por N armónicos con su correspondiente fase es la siguiente:

$$x(t) = \omega(t) \sum_{i=1}^{N} sin(2\pi f_i t + \phi_i)$$

Donde la elección de la ventana temporal w(t) está intrínsecamente relacionada con la figura de mérito que se desee, por ejemplo, ancho de banda, rizado en la banda de paso, etc. Para simplificar, se supondrá que w(t) es constante e igual a 1. Suponiendo que la señal multiseno es de duración temporal infinita, su correspondiente Transformada de Fourier es:

$$X(F) = \sum_{i=1}^{N} \frac{A_i}{2} \delta(F \pm F_i) e^{\pm j\phi_i}$$

A continuación se muestra la envolvente de una señal multiseno compuesta por 10 componentes equidistantes sin ajuste de la fase:

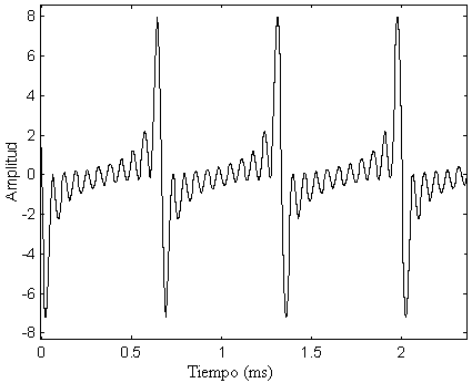


Figura 2.*Señal multiseno con distribución frecuencial equidistante y fase única.*

De la figura 2 anterior se desprende que el diseño de frecuencias y fase es crítico para conseguir homogeneizar toda la información de amplitud y fase en el margen dinámico de la señal. El simple hecho de fijar las fases a 0 grados implica la aparición periódica de un pico en la señal que compromete el aprovechamiento del margen dinámico de amplificadores y convertidores. El peor caso es cuando las fases son todas 0 grados, ya que la forma de onda resultante presenta un sobreimpulso de amplitud K·N, siendo K la amplitud de cada tono y N el número de tonos que forman la señal multiseno.

A continuación, se describen las distintas etapas y consideraciones que hay que tener presentes cuando se usa las señales multiseno para la identificación de relajaciones de impedancia.

Distribución de frecuencias

Existen hoy en día distintas distribuciones de frecuencia, en función de la aplicación. Las distribuciones típicas en lo que refiere a espectrocopia de impedancia eléctrica son equidistante o logaritmica. No obstante, ninguna de ellas está pensada para reconocer y

caracterizar relajaciones de impedancia ya ambas tienen una pobre caracterización de la frecuencia de relajación, que es donde se concentra la mayor parte de información. Suponiendo que se pretende caracterizar el estado de tejido cardíaco sano, el cual presenta la relajación alrededor de los pocos centenares de KHz, la señal multiseno equiespaciada debería estar compuesta por más harmónicos y mejor concentrados para una óptima caracterización. La complejidad de diseño que supone hace inviable su uso cuando el rango de frecuencias es elevado. Lo mismo ocurre con la distribución logarítmica, que concentra la mayor parte de componentes a baja y alta frecuencia, lo que supone una limitación tecnológica y práctica: la mayoría de componentes electrónicos tienen peores prestaciones y el contenido a baja y alta frecuencia no aporta excesiva información.

La propuesta de este trabajo es diseñar la distribución de frecuencias de la señal multiseno con una distribución bilateral casi-logarítmica (BQL) (figura 3) que concentra componentes frecuenciales con mayor densidad alrededor de la frecuencia central de la relajación. Se parte de una distribución bilateral logarítmica y se provocan pequeños desplazamientos de las frecuencias de forma que se minimicen los efectos de los productos de intermodulación a las frecuencias de interés generados por el sistema no lineal compuesto por los electrodos y los circuitos electrónicos [3].

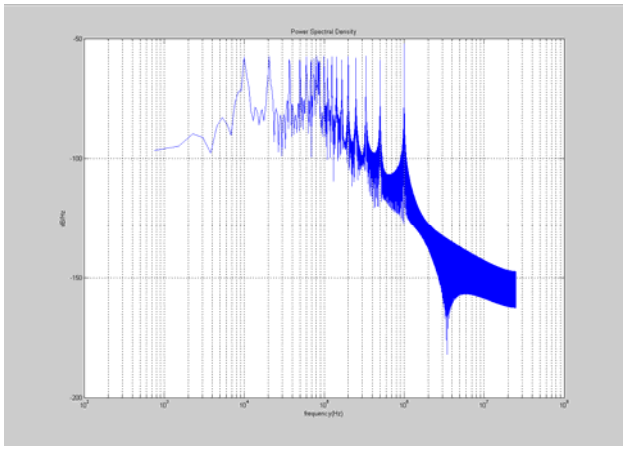


Figura 3.*Densidad espectral de frecuencia de señal multiseno BQL.*

Factor de Cresta

El parámetro que permite identificar cuan compacta es la energía de una señal multiseno es el Factor de Cresta (FC). Las señales multiseno óptimas son aquellas que presentan FC bajos. El FC se define como:

$$CF \equiv \frac{\|x\|_\infty}{\|x\|_2} = \frac{sup\ |\ x\,(t)\ |}{\frac{1}{T}\int_0^T (x\,(t))^2\,dt}$$

Donde $\|x\|_\infty$ representa el valor de pico y $\|x\|_2$ el valor rms. Existen distintos métodos para minimizar el Factor de Cresta, de los cuales destacan los metodos propuestos por Newman y Schroeder [5, 6]. A continuación se observa la mejora de envolvente temporal de una señal multiseno con minimización del Factor de Cresta.

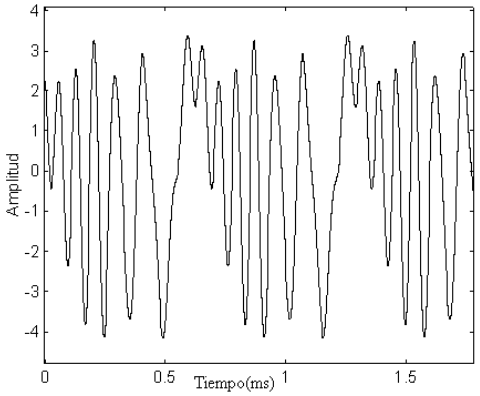


Figura 4.*Señal multiseno con minimización del Factor de Cresta.*

En nuestro caso, hemos implementado un algoritmo genético [7] en Matlab®, que calcula las fases óptimas de las componentes frecuenciales previamente fijadas. El factor de cresta obtenido con este método es de 2.7, para una señal multiseno de 21 frecuencias.

2.2. Diseño del generador de señal

Se ha diseñado e implementado un generador de forma de onda arbitraria basado en una FPGA capaz de inyectar estas señales (figura 5). Incluye los siguientes componentes principales:

- Microcontrolador Rabbit RCM2200 con enlace Ethernet.
- Convertidor D/A TI DAC904, 14-bits, 165 Msps.
- FPGA Xilinx Spartan II XC2S30
- RAM estática ASC71026 64K x 16 CMOS SRAM.

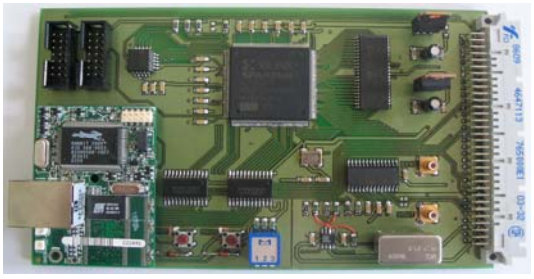


Figura 5.*Generador de señal arbitrario que implementa el inyector de ráfagas multiseno*

Un programa en LabView carga las señales que han sido diseñadas utilizando Matlab a través de un enlace Ethernet. El microcontrolador gestiona la transferencia de las muestras a la memoria a través de la FPGA y la configura com los parámetros temporales (tiempo entre ráfagas, tiempo de barrido, frecuencia de muestreo, modo de operación). La FPGA gestiona el barrido de la memoria.

2.3. Diseño del sistema de adquisición

Se está desarrollando un sistema de adquisición basado en una tarjeta de desarrollo de DSP (TMS320C6416T) con una tarjeta accesoria de adquisición rápida de señales para llevar a cabo la demodulación digital de las señales adquiridas y la estimación de la impedancia. Se ha desarrollado un sistema de evaluación en el que la adquisición la lleva a cabo un osciloscopio digital y la estimación espectral, cálculo de la impedancia y su ajuste a modelo se llevan a cabo mediante un programa desarrollado en LabView. Una etapa frontal permite la conexión de cuatro electrodos de medida. Se han llevado a cabo medidas de verificación en redes RC y en muestras de materiales biológicos (vegetales), ver figura 6.

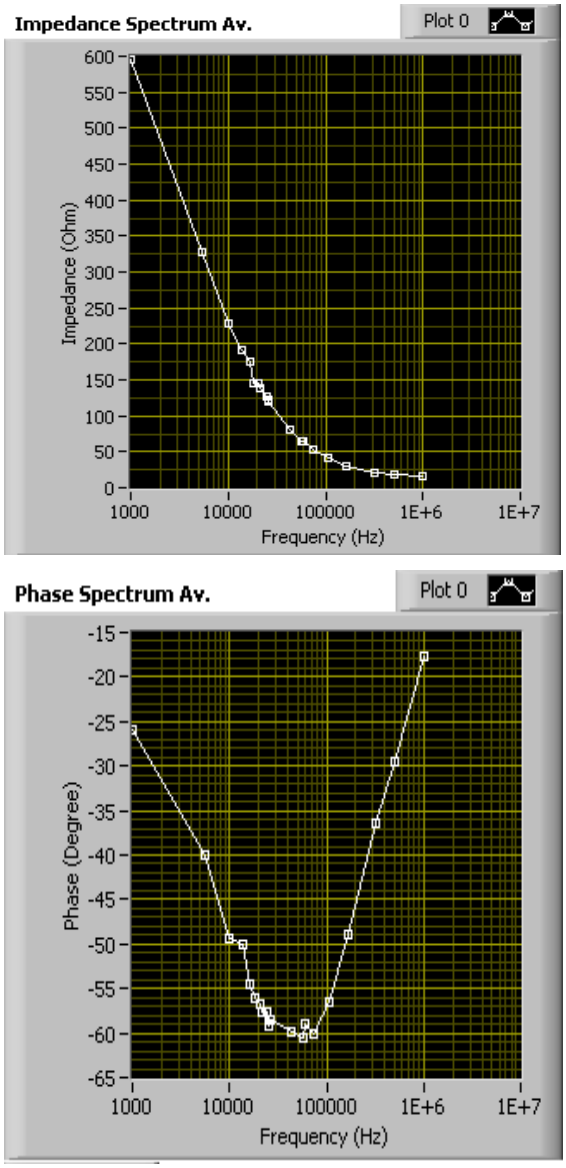


Figura 6. *Módulo y fase del espectro de impedancia de una muestra vegetal obtenida con una única ráfaga de 1 ms*

3. Conclusiones

La caracterización de tejidos biológicos dinámicos utilizando espectroscopia de impedancia eléctrica es posible gracias al uso señales de ancho de banda grande. Las señales multiseno permiten obtener una buena relación señal/ruido a las frecuencias seleccionadas gracias a que concentran toda la energía a dichas frecuencias. Para ello, es necesario diseñar la distribucion de frecuencias y fases óptima para la caracterizacion de relajaciones de impedancia. La distribución de frecuencias bilateral cuasi-logarítmica se adecua a la identificación de relajaciones de impedancia ya que concentra el mayor número de componentes alrededor de la frecuencia central de relajación. Se ha desarrollado un sistema de generación para implementar esta técnica y se está desarrollando el sistema de adquisición.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto SAF2004-08044-C03-03

Referencias

[1] G.P. Drago .The frequency depence of analitycal model of an electrically stimulated biological structure. *Bioelectro magnetics, 1984, 5*, 47-62.

[2] Gabriel, S.; Lau, R. W. & Gabriel, C. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10Hz to 20GHz. *Physics in Medicine and Biology*, 1996, *41*, 2251-2269.

[3] Bragos, R.; Blanco-Enrich, R.; Casas, O. & Rosell, J. Characterisation of dynamic biologic systems using multisine based impedance spectroscopy *Proc. 18th IEEE Instrumentation and Measurement Technology Conference IMTC 2001,* 2001, *1*, 44-47.

[4] Rigaud, B.; Hamzaoui, L.; Chauveau, N.; Martinez, E. & Morucci, J.Tissue characterization and modeling by electrical bioimpedance spectrometry. *Proc. 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering iin Medicine and Biology Society,* 1994, 866-867.

[5] Beller, E. & Newman, D. J. An l1 Extremal Problem for Polynomials *Proceedings of the American Mathematical Society*, 1965, *16*, 1287-1290

[6] Schroeder, M. Synthesis of low-peak-factor signals and binary sequences with low autocorrelation (Corresp.) *IEEE Transactions of Information Theory*, 1970, *16*, 85-89

[7] Chakraborty, M. & Chakraborty, U. An analysis of linear ranking and binary tournament selection in genetic algorithms *Proc. International Conference on Information, Communications and Signal Processing ICICS,* 1997, *1*, 407-411

Metodología para la Caracterización de la Sensibilidad de un Electrodo Laplaciano Coaxial para Registros en Superficie Abdominal

G. Prats-Boluda[1], J. Garcia-Casado[1], J. J. Perez[1], Y. Ye[1], J. L. Martinez-de-Juan[1]

[1] Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, {geprabo; jgarciac; jjperez; yiye; jlmartin}@eln.upv.es

Resumen

La mejora de la calidad de los registros electroenterográficos en superficie abdominal podría dar lugar a una técnica no invasiva de diagnóstico de disfunciones de la motilidad intestina. Para lograr dicha mejora, se apuesta por el uso de electrodos coaxiales activos que permitan registrar el Laplaciano del potencial en superficie. En este trabajo se presenta una metodología para valorar la sensibilidad de dichos electrodos para captar la actividad de un dipolo eléctrico con distintas orientaciones y posiciones en el espacio. Esta metodología consta tanto de estudios mediante modelos matemáticos y métodos numéricos, como de estudios experimentales ("phantoms") para la validación de dichos modelos. El objetivo final es conocer la influencia de los distintos parámetros de diseño del electrodo sobre la sensibilidad a fin de optimizarlos para el registro de la señal electroenterográfica en superficie abdominal.

1. Motilidad intestinal

Determinadas patologías del tracto digestivo como el síndrome de intestino irritable, el íleo paralítico o la obstrucción intestinal conllevan disfunciones de la motilidad intestinal. Estas enfermedades son de difícil diagnóstico con las técnicas disponibles en la actualidad. Se ha demostrado que la motilidad intestinal está directamente relacionada con la actividad mioeléctrica del intestino delgado, el electroenterograma (EEnG). La posible captación del EEnG en superficie abdominal supondría la aparición de una técnica no invasiva de diagnosis de estas enfermedades.

El EEnG está constituido por un ritmo eléctrico básico, también llamado onda lenta (OL) y por potenciales rápidos de acción (PA). La OL es un potencial marcapasos, siempre presente, con una frecuencia de repetición de 8-12 cpm en el ser humano. En cuanto a, los PA, su presencia e intensidad está asociada a las contracciones intestinales. Los principales problemas en el registro del EEnG de superficie son: la débil amplitud de esta señal, del orden de μV, así como el hecho de que el espectro en frecuencias de sus componentes (OL y PA) se encuentra muy próximo, cuando no solapado, al de sus principales interferencias fisiológicas como son la respiración (12 cpm-24 cpm) y el ECG (0.5 Hz-100 Hz) [1]. Con objeto de mejorar la calidad obtenida con los registros bipolares de superficie, se ha optado por técnicas que permiten estimar el Laplaciano del EEnG registrado en superficie abdominal [2].

2. Registros Laplacianos de potenciales bioeléctricos.

Considerando que el cuerpo se comporta como un conductor lineal, homogéneo e isotrópico, la densidad de corriente en el mismo viene dada por:

$$\vec{J} = \sigma \cdot \vec{E} + \vec{J}_i \tag{1}$$

donde σ es la conductividad eléctrica del medio, $\vec{E}$ corresponde al campo eléctrico, $\sigma \cdot \vec{E}$ es la corriente óhmica, resultado del flujo pasivo de cargas en presencia de un campo eléctrico y $\vec{J}_i$ es la densidad de corriente impresa. Considerando los fenómenos electrofisiológicos como cuasiestáticos, y una región del cuerpo fuera del intestino, donde $\vec{J}_i$ es nula, el potencial eléctrico obedece la ecuación de Laplace [3]. Si se define un sistema de coordenadas cartesiano (x,y,z) local con el origen en un punto P de la superficie del cuerpo donde el eje z es ortogonal a dicha superficie, justo dentro de la misma, la ecuación de Laplace puede ser expresada según la fórmula:

$$Ls = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} = -\frac{\partial^2 V}{\partial z^2} = -\left(\frac{1}{\sigma}\right) \cdot \left(\frac{\partial J_x}{\partial x} + \frac{\partial J_y}{\partial y}\right) = \left(\frac{1}{\sigma}\right) \cdot \left(\frac{\partial Jz}{\partial z}\right)$$

$$\left(\frac{1}{\sigma}\right) \cdot \left(\frac{\partial Jz}{\partial z}\right) = \frac{\rho_{eq}}{\sigma} \tag{2}$$

Se observa cómo el Laplaciano del potencial en superficie es proporcional a la derivada de la componente ortogonal de la densidad de corriente a la superficie del cuerpo.

En la actualidad para la estimación del Laplaciano del potencial bioeléctrico en superficie de EEG o ECG, se utilizan electrodos anillares concéntricos (coaxiales) [4, 5]. Para ello se puede emplear electrodos anillares en diferentes configuraciones: bipolar, tripolar o tripolar en configuración bipolar (TCB) [4] (figura 1). Existen estudios que revelan que los electrodos anillares tripolares son los que presentan una respuesta que más se aproxima a la solución analítica [4]. Sin embargo, las señales captadas mediante esta configuración son las que presentan menor amplitud. Dada la reducida amplitud de la señal mioeléctrica intestinal en superficie, una solución

de compromiso entre resolución espacial y amplitud de la señal, puede ser el empleo de electrodos coaxiales en configuración TCB. Por otra parte, no existe ningún estudio en el que se determinen las dimensiones idóneas de los electrodos en base a un análisis de su sensibilidad frente a la captación del potencial bioeléctrico.

El objetivo de este trabajo es establecer una metodología que permita valorar la sensibilidad de electrodos anillares TCB a la captación de la actividad generada por un dipolo eléctrico con distintas orientaciones y posiciones en el espacio. Todo ello con el fin de conocer la influencia de los distintos parámetros de diseño del electrodo sobre la sensibilidad, a fin de optimizarlos para el registro de la señal electroenterográfica en superficie abdominal.

Figura 1. *Esquema de un electrodo bipolar anillar (izquierda),electrodo tripolar anillar en configuración bipolar (TCB, centro), electrodo tripolar anillar (derecha).*

3. Resultados: Metodología de estudio.

Para poder estudiar la influencia de los distintos parámetros del electrodo tales como el acabado y las dimensiones de los anillos, sobre la sensibilidad a la captación del potencial originado por las células musculares del intestino, lo ideal sería poder disponer de las ecuaciones analíticas que rigen dicho comportamiento. Sin embargo, la obtención dicha solución analítica es notablemente compleja. Por esto, se ha optado por el empleo de modelos matemáticos que, mediante el software adecuado de resolución por métodos numéricos, permitan obtener con facilidad la sensibilidad del electrodo variando los distintos parámetros relativos al propio electrodo, al medio y a las características del dipolo generador. No obstante, para que las conclusiones derivadas de dicho modelo matemático sean válidas, los resultados del modelo deben ser contrastados mediante ensayos experimentales.

3.1. Modelo matemático

Para la estimación de la sensibilidad del electrodo TCB, se considera el espacio abdominal formado por varias capas 1) piel, 2) grasa, 3) músculo, 4) omentum y 5) cavidad abdominal, considerando cada una de estas capas un medio homogéneo e isótropo de una determinada conductividad (σ_i, i=1..5) y espesor (e_i, i=1..5) (figura 2). Para aprovechar la simetría axial en la resolución del modelo, dicho espacio abdominal se modeliza como un cilindro, coaxial con el electrodo Laplaciano, de 30 cm de radio y 30 cm de generatriz. El electrodo se modeliza como 3 cilindros concéntricos de las dimensiones a ensayar, y de conductividad $\sigma_e = 10^5$ S/m. El disco interno y el anillo externo se cortocircuitan mediante un disco de conductividad σ_e de 2 mm de altura y de radio dependiente de las dimensiones de los anillos.

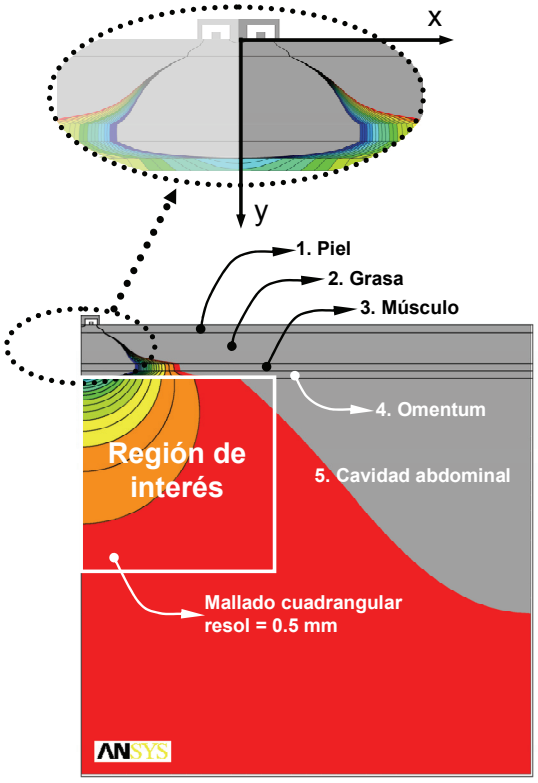


Figura 2. *Modelo matemático. Curvas de isopotencial considerando e_1=0.5 cm, σ_1=0.45 S/m ,e_2=2 cm, σ_2=0.02 S/m, e_3=0.5 cm, σ_3=0.45 S/m, e_4=0.5 cm, σ_4=0.02 S/m, e_5=26.5 cm, σ_5=0.45 S/m.*

Para el cálculo de la distribución de la sensibilidad del electrodo Laplaciano en la medida de un dipolo eléctrico, se determina el *lead field* como la densidad de corriente en el medio abdominal generada por la inyección de una corriente unitaria entre los polos del electrodo Laplaciano [6]. El cálculo de la densidad de corriente se limita a una región de interés suficientemente alejada del contorno del modelo, de modo que éste pueda considerarse semi-infinito. Como región de interés se considera un cilindro de 10 cm de radio y 10 cm de generatriz, coaxial con el resto del modelo, y con su cara plana más próxima al electrodo Laplaciano a 3.5 cm de éste.

El cálculo del *lead field* en el interior de la región de interés se obtiene resolviendo el modelo mediante elementos finitos (Ansys). Para ello, se aprovecha la simetría axial del modelo, que lo reduce a un modelo bidimensional. Puesto que la extracción de soluciones se limita a los nodos del modelo, se malla en primer lugar la región de interés, empleando elementos cuadrangulares de 0.5 mm de lado. Seguidamente se malla con elementos triangulares el resto del modelo, refinando el mallado en las zonas de máximo gradiente, especialmente en los puntos de inyección de corriente, los bordes de los electrodos, y el eje de simetría axial resultando de todo ello, un mallado que es nuestro caso es de 107747 elementos.

Una vez resuelto el modelo para una inyección unitaria de corriente entre los polos del electrodo Laplaciano, se extrae la información de las componentes vectoriales de la densidad de corriente en cada punto de la región de

interés. Finalmente, como consecuencia del principio de reciprocidad, la proyección del vector densidad de corriente en cada punto de la región de interés, sobre la dirección del dipolo eléctrico que se desee estudiar, proporciona la distribución de la sensibilidad del electrodo Laplaciano en la medida de un dipolo eléctrico orientado en dicha dirección.

3.2. Modelo experimental

La validación experimental del modelo matemático se lleva a cabo mediante un "phantom" del mismo (figura 3). El modelo experimental consta de un tanque de dimensiones del orden de las del modelo; en nuestro caso un tanque ortoédrico de 50 cm x 50 cm x 50 cm, en el que se deberán situar distintas capas de material de espesor y conductividad iguales a las del modelo teórico.

En el centro de la base de dicho tanque (plano *xz*) se coloca el electrodo TCB en estudio, y sobre él las distintas capas de material que simularán las distintas capas abdominales. La tensión captada en los bornes del electrodo se lleva mediante cables apantallados por la base y pared del tanque a un amplificador diferencial de instrumentación. Para evitar la mezcla del material que constituya las distintas capas, dicho material debe ser sólido a temperatura ambiente, a excepción de la capa superior, correspondiente a la cavidad abdominal, que debe ser líquida para facilitar la colocación y movimiento del dipolo eléctrico en el área de interés. Para la implementación de las capas inferiores del tanque se pueden emplear hidrogeles basados en Agar [7] u otros compuestos, cuya conductividad puede ser controlada mediante la concentración de sales o ácidos como H_2SO_4. Para la implementación de la capa superior se puede emplear agua desionizada variando su conductividad mediante la concentración de NaCl disuelto.

Con objeto de conocer la sensibilidad del electrodo ante dipolos eléctricos de distinta orientación, se obtendrá la respuesta ante 2 dipolos: uno con orientación en el eje *x* (horizontal) y otro en el eje *y* (vertical). No es necesario el empleo de un dipolo con orientación en *z* puesto que se para puntos en el eje radial del cilindro se puede considerar la simetría axial en el modelo. Para la generación de los dipolos se emplea hilo esmaltado de 0.3mm de diámetro, cuyos extremos se orientan según las direcciones anteriormente indicadas. Los cables de este diámetro presentan rigidez suficiente para mantener su orientación, y su influencia sobre el modelo se puede despreciar por su reducida sección. Los hilos son guiados haciéndolos pasar por el interior de la luz de un tubo de cristal de 75 cm de longitud, 4 mm de diámetro externo y 2 mm de diámetro interno. Para obtener el mapa de sensibilidades, se efectúan medidas situando el dipolo en diferentes posiciones: desplazando los dipolos en *y* variando la profundidad de inserción del tubo sujeto mediante una pinza, y en *x* deslizando una plataforma sobre la cara superior del tanque. Dicha plataforma es solidaria con la pinza y posee un agujero pasante por el que se realiza el desplazamiento vertical del tubo de cristal (figura 3).

Para cada una de las posiciones del dipolo se inyecta una señal de excitación en corriente para el dipolo en dirección *x* y el dipolo en dirección *y*. Para controlar la corriente inyectada a través del dipolo se emplea un amplificador de transconductancia. La frecuencia y amplitud de la corriente inyectada debe ser tal que el comportamiento del dipolo sea lineal, evitando la influencia del interfaz electrodo-electrolito del dipolo. Se ha comprobado experimentalmente, que una señal senoidal de frecuencia de 100 Hz y amplitud de $1mA_{pp}$ aseguran un comportamiento lineal del dipolo eléctrico y, por tanto, la generación de un campo eléctrico senoidal en el medio.

Para cada posición y orientación del dipolo se determina la amplitud de la tensión en bornes del electrodo, y su posible oposición de fase con la corriente inyectada. La sensibilidad en cada punto se obtiene como el cociente entre la amplitud de dicha tensión y la amplitud de la corriente inyectada por el dipolo.

4. Discusión

La captación de potenciales bioeléctricos mediante electrodos ha sido ampliamente estudiada de forma analítica por la comunidad científica. Se han desarrollado ecuaciones que definen el comportamiento de distintos tipos de electrodos, desde los más sencillos considerados como electrodos puntuales, a electrodos de disco de dimensiones finitas. Incluso se han obtenido aproximaciones a la resolución analítica de electrodos de anillo y coaxiales [8]. Sin embargo, el hecho de que las condiciones de contorno sean mixtas, complica enormemente la resolución de la ecuación de Laplace. Por otro lado, si además se desea conocer el comportamiento de dichos electrodos para el registro externo del EEnG, también se debería caracterizar analíticamente la influencia de las distintas capas abdominales que debe atravesar la señal mioeléctrica intestinal hasta alcanzar la superficie abdominal.

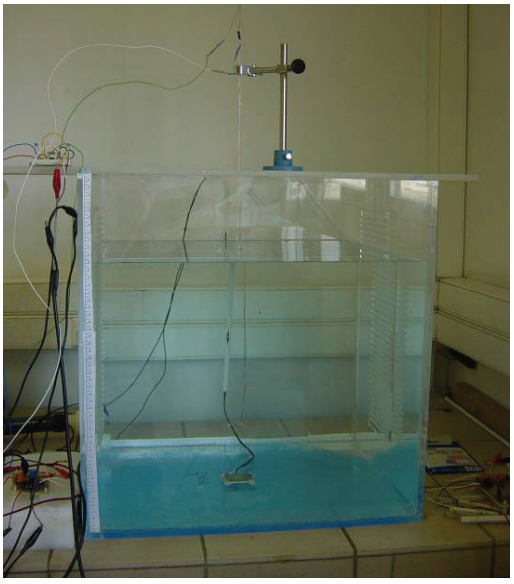


Figura 3 .*Fotografía correspondiente al "phantom" del modelo matemático considerando la misma conductividad para todas las capas abdominales.*

Otros autores han buscado alternativas a la solución analítica para la caracterización de la sensibilidad de electrodos coaxiales [4]. Estas alternativas, al igual que el presente trabajo, también están basadas en modelos matemáticos y tanque de experimentación. Sin embargo, el modelo matemático planteado por los autores es de una única capa, sin tener además en cuenta la posible influencia del propio electrodo sobre el campo de medida. Además, en todos ellos únicamente se ha simulado la respuesta del electrodo ante dipolos orientados en Y. Asimismo, los resultados experimentales obtenidos a partir de medidas en tanque sólo han sido realizados a una profundidad constante [4]. Por otra parte el dipolo eléctrico utilizado en estos estudios previos, está formado por 2 discos de cobre situados en ambas caras de una placa de circuito impreso. Con lo que el material, el grosor y las dimensiones de dicha placa podrían distorsionar las líneas de corriente y campo eléctrico. Además, hay que destacar que, en dichos estudios, la inyección de señal por el dipolo se realiza en tensión, sin controlar la densidad de corriente asociada a la misma. Por tanto, se desconoce el parámetro básico que genera el campo eléctrico que provoca la tensión detectada en el dipolo, además de no comprobar si el dipolo se está comportando como un elemento no-lineal debido a la interfase electrodo-electrolito.

5. Trabajo futuro

Nuestro grupo de investigación ya ha diseñado y fabricado prototipos de electrodos TCB empleando como sustrato placas de circuito impreso y con un acabado Ag-AgCl. El modelo matemático ya ha sido programado, y el modelo experimental está listo para los ensayos, tan sólo a falta de la generación de las capas de hidrogel que simulen las capas abdominales.

En primer lugar se validará el modelo matemático empleando la misma conductividad (σ=0.45 S/m) para todas las capas, mediante los ensayos en el tanque con agua desionizada con una concentración 2.5 g/L de NaCl. Con ello se logrará una validación preliminar del modelo y la puesta a punto del sistema experimental. En segundo lugar se obtendrán los nuevos resultados de sensibilidad mediante el modelo matemático considerando las distintas conductividades de cada una de las capas abdominales. Dichos resultados deberán ser validados con los resultados experimentales derivados de los ensayos con el tanque. En este caso cada una de las capas abdominales estará constituida por una capa de hidrogel de los mismos espesores y conductividades del modelo matemático; a excepción de la correspondiente a la cavidad abdominal que seguirá estando constituida por agua desionizada con 2.5 g/L de NaCl disuelto.

Una vez validado el modelo completo, y conocido el comportamiento del electrodo y el medio, se podrá obtener una estimación de la morfología y características de la señal captada en superficie mediante el electrodo en base a los registros internos que dispone nuestro grupo de investigación, mediante la determinación de los parámetros del filtrado espacial. Por otro lado, se podrá estudiar la influencia de las distintas dimensiones de los anillos del electrodo y del espesor de las capas abdominales (especialmente de la capa de grasa) sobre las sensibilidades en los distintos puntos del espacio. Con ello, se podría desarrollar una gama de electrodos TCB y elegir en cada caso el electrodo más adecuado a las características del sujeto en estudio.

6. Conclusión

En este trabajo se ha presentado una metodología basada en modelos matemáticos de resolución numérica validados mediante *phantoms* para la caracterización de la sensibilidad de un electrodo anillar TCB a la captación de potenciales originados por dipolos eléctricos de distinta orientación y posición en el espacio. Mediante la metodología propuesta se podrá estudiar la influencia de las dimensiones del electrodo así como del medio que deben atravesar las señales mioeléctricas intestinales hasta llegar a la superficie abdominal, y optimizar así el diseño de los electrodos para la captación del Laplaciano del EEnG de forma no-invasiva.

Agradecimientos

Deseamos transmitir nuestro agradecimiento a Dr. E. Berjano, por su interés y consejos en esta investigación.
Este trabajo está financiado por la Univ. Politécnica de Valencia bajo el Programa de apoyo a la investigación y el desarrollo de la UPV, y por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de España (TEC2007-64278).

7. Bibliografía.

[1] Garcia-Casado J, Martinez-de-Juan JL, Ponce JL. "Noninvasive measurement and analysis of intestinal myoelectrical activity using surface electrodes" *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* vol 52, n. 6, 2005, pp 983-91.

[2] Prats-Boluda G, Garcia-Casado J, Martinez-de-Juan JL, Ponce JL. "Identification of the slow wave component of the electroenterogram from Laplacian abdominal surface recordings in humans". *Physiol Meas.*, vol. 28, no. 9, 2007, pp. 1115-1133

[3] Plonsey, R. *Bioelectric Phenomena,* New York: McGraw-Hill, 1969

[4] Besio W, Aakula R, Koka K, Dai W. "Development of a tri-polar concentric ring electrode for acquiring accurate Laplacian body surface potentials". *Ann.Biomed.Eng*, vol 34, no 3, 2006, pp. 426-435.

[5] Lu CC, Tarjan PP. "An ultra-high common-mode rejection ratio (CMRR) AC instrumentation amplifier for laplacian electrocardiographicmeasurement". *Biomed. Instrum. Technol.* vol 33 nº1, 1999, pp 76-83

[6] Malmivuo J., "Biomagnetism" en The Biomedical Engineering Handbook. Ed. Bronzino JD. Vol 1. CRC Press, 1995 (ISBN: 0849383463).

[7] Machii, Y.; Aoki, H.; Koshiji, K." Fat Thickness Estimation Method Using Bio Electrical Property Examination by Gel Phantom Model Test", *International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science*, 2006, pp. 1-6,

[8] Farina D. and Cescon C. "Concentric-Ring Electrode Systems for Noninvasive Detection of Single Motor Unit Activity", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* vol 48, n. 11, 2001, pp 1326-1334.

Dispositivo Electrónico que ayuda a una Realimentación Propioceptiva del Habla

E. Villavicencio Chamorro[1], L. Yabar Escribanel[1]

[1] Grupo de Biomédica, Centro I&D en Ingeniería, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú, u2eavch@yahoo.es, uicl_gts@yahoo.es

Resumen

En nuestro país el tratamiento básico para superar el problema de realimentación auditiva debido a la falta de utilización del canal propioceptivo (síndrome de la tartamudez) es la terapia de lenguaje, que se basa en trabajos respiratorios, trastornos de fonación y articulación verbal. Entre tanto, en los países desarrollados utilizan sofisticados equipos médicos para que el tratamiento sea mucho más eficaz, por consiguiente un mejoramiento notorio en menos tiempo. En este sentido, el presente trabajo va en búsqueda de tal fin, con el diseño y desarrollo de un dispositivo electrónico portátil de bajo consumo de energía. Este dispositivo emite un sonido (tono) de intensidad y frecuencia variable en los rangos adecuados al momento cuando habla la persona tartamuda y es transmitido a sus oídos por medio de los auriculares. Con esta alteración en la realimentación auditiva permite al tartamudo superar los problemas de ansiedad y una mejora en su fluidez al hablar.

1. Introducción

En nuestro país como en cualquier parte del mundo las personas que padecen de alguna discapacidad se encuentran en una situación de desamparo tanto político como social e incluso familiar.

La última encuesta realizada por INEI-ENCO revela que existen cerca de dos millones de peruanos que padecen de alguna discapacidad en donde cerca de 20 mil peruanos tienen algún problema en el habla (fig. 1).

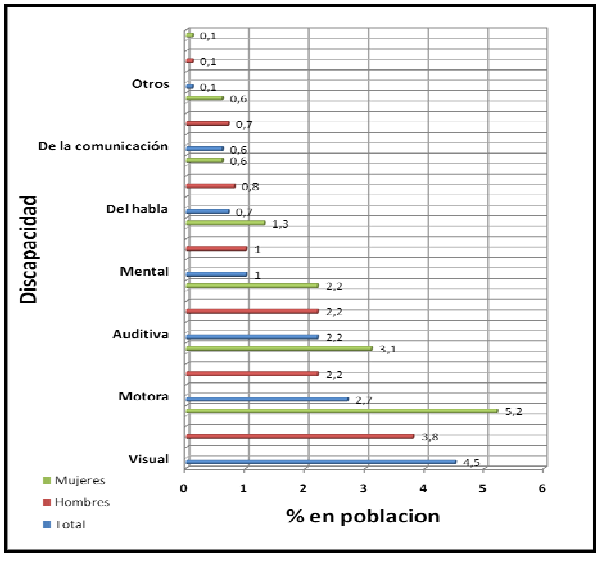


Figura 1.*Población Discapacitada por tipo*

Es visible deducir que la discapacidad en el Perú está fuertemente ligada a la pobreza imponiéndose límites para la vida y el trabajo de aquellas personas. Frente a la privación de oportunidades, aquellas personas migran hacia las ciudades para buscar soluciones a su situación económica y social, en consecuencia solo encuentran desnutrición, desempleo y analfabetismo, condiciones; que provocan otras deficiencias en la población entre ellas nuevas discapacidades, ya sean congénitas o adquiridas (después de nacer). En efecto en la constitución y en algunas leyes y en los planes de desarrollo se proponen medidas para afrontar este problema pero es muy poco lo que se hace, entre tanto en los Pactos Internacionales y las Cumbres donde tienen como resultado casi exclusivo que luego estos compromisos no son asumidos. En este contexto es irrefutable la necesidad de que los Estados y las Instituciones asuman un rol más activo en la generación tanto de profesionales por parte de las instituciones de educación y los canales para que estos profesionales se desenvuelvan en el medio adecuado, por parte del estado, para la solución de problemas como la discapacidad en los peruanos [1] (fig. 2).

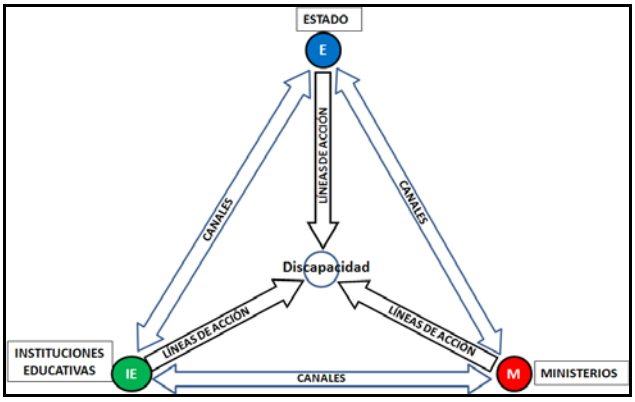


Figura 2.*Esquema de un Estado más activo*

La discapacidad en el habla, esta dado por el Síndrome de la Tartamudez (Disfemia). Como sabemos el hombre es un ser que nace desprotegido incapaz de valerse por sí mismo al momento de nacer es así que pasa gran parte de los primeros años de su infancia tratando de controlar procesos que más adelante le van ayudar a sobrevivir como el ver, el caminar, el hablar, y es este último, proceso en donde se diferencia de las demás especies, y donde invierte gran parte de su vida para controlarlo [2]. Sabiendo que el cuerpo humano es un sistema

realimentado en donde el canal de realimentación es predeterminado por los subsistemas en el aprendizaje y control de las variables en los procesos antes señalados, es decir, para cada proceso en donde se quiera controlar distintas variables hay un específico canal de realimentación hacia el cerebro donde se encuentra el sistema nervioso. En el caso del habla el canal de realimentación es el canal propioceptivo, un conjunto de conductos y nervios que conectan la salida de la voz en donde se encuentran su frecuencia fundamental con sus armónicos, de la voz, hacia el oído medio para acoplarlo hacia el oído interno, en donde el tiempo en ser escuchada la voz por este canal a diferencia de ser escuchado por el oído externo es donde el cerebro aprovecha en procesar la siguiente palabra a pronunciar. Por consiguiente el presente trabajo va en búsqueda de tal fin en desarrollar un dispositivo que enmascare la voz con un tono (ruido blanco), sea portátil y de bajo consumo de energía en donde tenga por función la interrupción de una realimentación auditiva de la voz hacia una propioceptiva [3,4].

2. Metodología

2.1. Marco fisiológico

Sistema Auditivo, está conformado por el oído externo, medio e interno, los estímulos sonoros pasan por estas zonas para el procesamiento mecánico de las ondas y la conversión a señales electroquímicas [5]. Las frecuencias e intensidades audibles en las personas son 20Hz - 20KHz y 0db – 180db respectivamente.

Sistema Fonatorio, está compuesto por tres grupos de órganos: órganos de respiración (pulmones, bronquios y traque), órganos de fonación (laringe, cuerdas vocales, cavidades nasal y oral), órganos de articulación (paladar, lengua, dientes, labios). Todos estos órganos tienen que tener una coordinación y precisión en sus movimientos para generar el habla, de tal forma que son controlados por el sistema nervioso y supervisados por el sistema auditivo por medio del canal propioceptivo [6]

2.2. Técnicas y apoyo tecnológico existentes

Contracondicionamiento, Esta técnica exige que el sujeto deba ser entrenado para interrumpir su habla en el momento de tartamudear, para inspirar profundamente. [7, 8, 9]
Entrenamiento con metrónomos, Permite a la persona tartamuda seguir un ritmo al hablar, haciendo coincidir sus sílabas, palabras o frases con el golpeteo regular de un aparato musical llamado metrónomo [9].
Dispositivos enmascarador de voz, son aparatos que impiden al sujeto oír su propia voz, haciendo desaparecer la realimentación auditiva y el mantenimiento de la ansiedad. (Fig. 2) [7, 8, 9]

2.3. Corrección de la realimentación auditiva distorsionada

La producción del habla envuelve un proceso de realimentación en bucle cerrado, esto significa que el hablante está continuamente monitorizando y chequeando su propia producción de voz. En los tartamudos tienen un defecto en el sistema de monitorización, necesario para producir el habla secuencial y que el problema puede deberse a una realimentación auditiva distorsionada. Una forma de corregirlo es usando sonidos que impide al tartamudo escuchar su propia habla (ensordecerle cada vez que habla) imposibilitándole engolfar en sus propias auto-evaluaciones erróneas (corrigiendo la realimentación auditiva distorsionada), y como resultado se logra incrementar y mejorar la fluidez de los tartamudos liberándole además de la ansiedad [5].

El sonido generado por el dispositivo presenta una frecuencia variable comprendida dentro del espectro audible 465 Hz a 2 KHz. y con una intensidad muy por debajo de los 80 dB que son los niveles óptimos para que el tratamiento sea mucho más efectivo [6].

2.4. Diagrama de Bloques

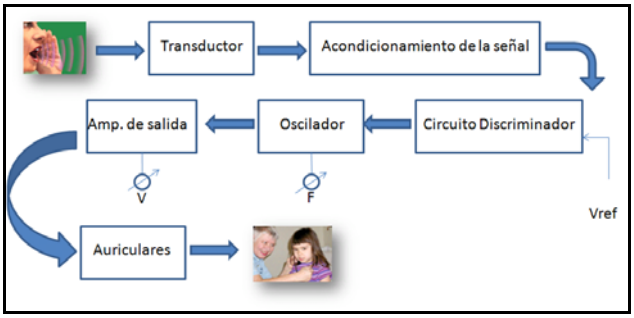


Figura 3.*Diagrama de Bloques*

La etapa de transductor tiene por objeto captar y convertir las ondas sonoras producida por el individuo a señal eléctrica mediante un transductor que propiamente dicho es un micrófono; además posee un elemento resistivo, que posibilita la obtención de la máxima sensibilidad del micrófono y de un capacitor, que actúa como desacople de la corriente continua de alimentación, ver Figura. 4. El tipo de micrófono empleado es el tipo Electret debido a que posee características similares al micrófono tipo capacitivo, es decir, tiene alta sensibilidad entre 5 y 15 mV / Pa, alta fidelidad (respuesta casi plana de 50 Hz a 10 Khz.) y bajo costo [10]. Los niveles de voltaje que presentan en la salida del micrófono son muy bajos (entre 40mV a 70mV) para ser tratados adecuadamente por la etapa de Acondicionamiento de señal.

La etapa de acondicionamiento de señal consta básicamente de un amplificador inversor, el LF351N de entrada FET, por sus características de alta impedancia de entrada, es apropiado en la adaptación de impedancia con la etapa anterior, y su bajo consumo de energía. Es importante mencionar que la señal de salida de esta etapa en algunas otras siguientes etapas, se encuentra montada sobre una señal continua de 4.5 debido a que todos los amplificadores operacionales y otros elementos utilizados son alimentados con una sola batería, ver Figura. 5, satisfaciendo los requerimientos de diseño exigido, pequeño, ligero, cómodo y portátil; por tal motivo se debe suministrar una señal continua a la entrada no

inversora del amplificador operacional para que la señal a tratar o amplificar no sea recortada.

Etapa circuito discriminador consiste en determinar si la señal entrante al micrófono pertenece a la voz de la persona que está hablando o al ruido generado por cualquier otra fuente que no sea el habla; en el primer caso el circuito discriminador la dejara pasar para activar la etapa del circuito oscilador, mientras que en el segundo caso será rechazada. Está constituido por dos circuitos, un rectificador de ½ onda y un comparador. El primer circuito es un rectificador de precisión ya que es capaz de rectificar la señal completa inclusive aquellas componentes menores que la tensión umbral del diodo, que cuyo caso no ocurre en un rectificador ordinario [11], está conformado por un amplificador operacional MC1741CP y un diodo de propósito general, cuyo esquema se muestra en la Figura. 6. El comparador analiza si la señal rectificada corresponde a la de la voz o a la del ruido comparándola con el voltaje umbral de la voz, generando a su salida un voltaje continuo.

Etapa oscilador, el cual será activado por el voltaje continuo proporcionado por el comparador de la etapa circuito discriminador, generando el oscilador una señal sinusoidal pura que precisamente es la que será utilizada para ensordecer y corregir la realimentación auditiva distorsionada de la persona tartamuda. Esta etapa es conformada por un circuito sintonizador y un comparador de tensión (Figura. 8). La señal de salida se caracteriza por estar comprendida dentro del rango de frecuencia audible, 465 Hz a 2 KHz. [12], y cuya amplitud se mantiene constante durante todo ese intervalo, además tiene incorporado un circuito visual que indica la presencia de voz mediante el encendido de un diodo led. Esta etapa permite regular solo la frecuencia del sonido más no la intensidad.

Etapa amplificador de salida proporciona una intensidad que va desde 0 dB. a 35 dB por audífono, a través del ajuste del valor del potenciómetro. Esta etapa la conforma un amplificador operacional LF351N que provee una adaptación adecuada de impedancia a los auriculares, y un selector de volumen definido por le potenciómetro P3, ver Figura. 10.

Etapa auriculares tienen la función de convertir nuevamente la señal eléctrica a señal acústica y llevarla desde el dispositivo hasta los oídos del paciente. Los auriculares se interconectaron en seriados con una resistencia R17 para obtener una impedancia de 32Ω., con la finalidad de obtener la máxima transferencia de potencia, ver Figura. 11

3. Resultados

En los siguientes gráficos se presenta el diseño considerado y las formas de onda para cada etapa en el desarrollo del presente trabajo. Así como, las mediciones realizadas en la salida de los auriculares hacia el paciente. Finalmente se muestra el desarrollo completo de dicho dispositivo

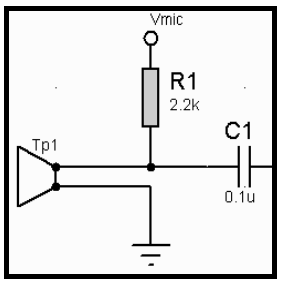


Figura 4.*Etapa Micrófono*

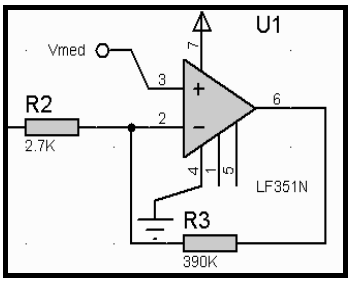


Figura 5.*Etapa Acondicionamiento de señal*

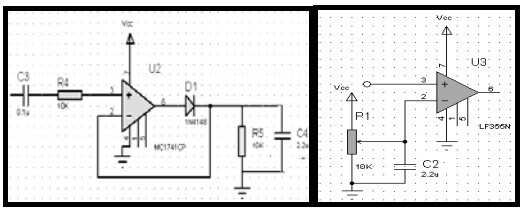


Figura 6.*Etapa Discriminador*

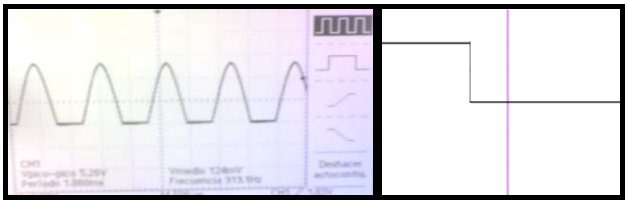


Figura 7.*Formas de Onda de la Etapa Discriminador*

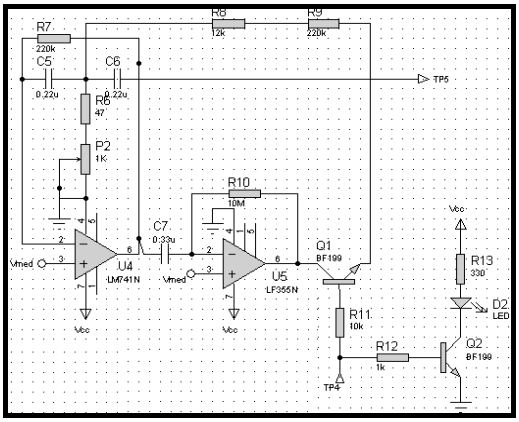


Figura 8.*Etapa Oscilador*

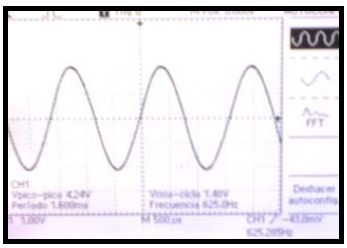


Figura 9.*Forma de Onda de la Etapa Oscilador*

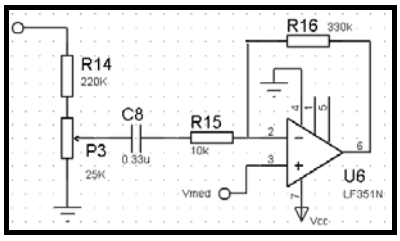


Figura 10. *Etapa Amplificador de salida*

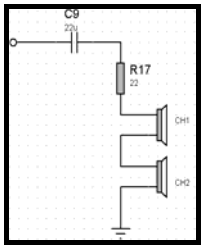


Figura 11. *Etapa Auricuares*

4. Discusión

El diseño y desarrollado de estos dispositivos contribuyen al mejoramiento de la fluidez del habla de las personas que sufren el síndrome de la tartamudez mediante la corrección de la realimentación auditiva distorsionada que presentan en dichas personas, según la bibliografía consultada. Sin embargo, el dispositivo desarrollado en el presente artículo se encuentra en la fase de prueba, lo cual implica el desarrollo de un protocolo de pruebas conjuntamente con la parte médica especializada. Así como, para la selección de pacientes, y su respectivo seguimiento para la comprobación de los beneficios hacia el paciente.

El tratamiento de la tartamudez está a cargo de un Fonoaudiólogo, que se encarga de un estudio riguroso, como el entorno del tartamudo ya sea familiar y social, métodos de respiración, etc. Este tratamiento es complementado con dispositivos electrónicos como audiómetros siendo no muy accesibles estos en nuestras población. Por lo que el dispositivo enmascarador de voz señalado en este trabajo es una herramienta muy útil para su tratamiento. Es así que este dispositivo está en su etapa de prototipo, está siendo evaluado por el especialista y el paciente, cuyas mejoras deben ser resueltas en un periodo de 4-5 meses.

5. Conclusiones

El dispositivo ha sido construido utilizando únicamente circuitos analógicos (amplificadores operacionales) sin necesidad de ningún sistema digital con lo cual demuestra que aun sigue siendo vigente en muchas aplicaciones en un mundo con tendencia hacia la digitalización. Con los amplificadores operacionales alimentados con una fuente única (batería de 9V) permitió reducir aún más el tamaño del dispositivo así como un ahorro en el consumo de energía satisfaciendo su calidad de portabilidad.
Para reducir la probabilidad de captar ruidos proveniente de distintas direcciones se hace necesario el uso de micrófonos unidireccionales en vez de los omnidireccionales utilizados en este primer prototipo.
La intensidad y la frecuencia del sonido generado por el dispositivo se ha diseñado de tal modo que se encuentre dentro del nivel auditivo admisible, y que se ajuste a las características auditivas de cada persona (tono agradable), respectivamente.

Se ha diseñado y desarrollado un dispositivo electrónico portátil que contribuirá el mejoramiento de la fluidez del habla de las personas que sufren el síndrome de la tartamudez.

6. Referencias

[1] Estudio de Consulta Nacional Discapacidad (CONADIS) at www.congreso.gob.pe/comisiones/2002/discapacidad/areas-estudio/Estudio-Consulta-Nacional.doc

[2] Aparato Fonador y las partes que intervienen en el proceso del Habla at http://sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtualData/Libros/Linguistica/Leng_Nino/pdf/Explor_Producc.pdf

[3] Tratamiento Sicológico de la Disfemia at http://www.telepolis.com/cgi-bin/web/DISTRITODOCVIEW?url=/eldivan/doc/disfemia/tratapsi.htm

[4] Entrevista a Van Riper http://es.geocities.com/gatastur/Entrevista.pdf

[5] Fisiología del sistema auditivo at http://www.labc.usb.ve/EC4514/AUDIO/Sistema%20Auditivo/Sistema%20Auditivo.html

[6] Aparato Fonador at http://es.wikipedia.org/wiki/Aparato_fonador

[7] B Domínguez Aurrecoehea. Trastornos del lenguaje en el niño. Articulo de ediciones Doyma

[8] Van Riper, Ch. The Treatment of Stuttering

[9] Disfemia / Tartamudez – Tratamientos Clásicos http://www.telepolis.com/cgi-bin/web/DISTRITODOCVIEW?url=/eldivan/doc/disfemia/tratcas.htm

[10] Microfono at http://es.wikipedia.org/wiki/Micr%C3%B3fono

[11] R. F. Coughlin, F. F. Driscoll. Amplificadores Operacionales y circuitos integrados lineales. 5ta Ed. Prentice Hall. 1999

[12] Audiofrecuencia at http://es.wikipedia.org/wiki/Audiofrecuencia

[13] Internet: Audiofrecuencia at http://es.wikipedia.org/wiki/Audiofrecuencia

Sistema de evaluación cognitométrica basado en estimulación visual determinista de aplicación en discapacidad y salud

Roca-González[1,2], J., Roca-Dorda[1,2], J., Carrillo-García[2], M., Cervantes-Martínez[2], V. Ruiz[2] , R.

[1] G.I. "Electrónica Industrila y Médica", Universidad Politécnica de Cartagena, Cartagena, España, {jroca.gonzalez, joaquin.roca}@upct.es

[2] Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica para la Integración de las Personas con Discapacidad (CIBID-FEID), Astus-UPCT, Cartagena, España

Resumen

La evaluación cognitométrica, hasta ahora limitada a grandes instalaciones de imagen médica, puede realizarse mediante el estudio de las respuestas subrogadas del sistema nervioso que afectan al control del sistema oculomotor. El sistema de adquisición de los movimientos oculares que se presenta, permite el registro alineado con la presentación determinista de estímulos visuales. Los paradigmas de estimulación, serán desarrollados por los especialistas a cargo de la evaluación, haciendo uso de Powerpoint.

1. Introducción

Con el avance de los sistemas de instrumentación, los especialistas en psicología han empezado a utilizar técnicas como el EEG cuantitativo de alta resolución, la resonancia magnética funcional (fMRi) o el magnetoencefalograma (MEG), con el fin de estudiar las respuestas fisiológicas asociadas a distintos estímulos. Si bien estas técnicas ofrecen unos excelentes resultados en condiciones controladas, su aplicación en entornos clínicos para la identificación de psicopatologías y dificultades del aprendizaje es muy limitada.

Recientemente, *Ober* propuso la introducción de nuevas técnicas basadas en el estudio de las respuestas subrogadas del sistema nervioso que afectan al control del sistema oculomotor [1]. Como es sabido, los mecanismos de control de la posición del globo ocular son muy complejos, estando influenciados por factores orgánicos y el resultado de distintos procesos cognitivos. De esta forma, estudiando dichos movimientos es posible detectar, por ejemplo, fallos en la atención (por el aumento de las fijaciones), y la aparición de la fatiga (a través del parpadeo y el rango de visión vertical) entre otros.

Con el fin de aplicar estas técnicas a la detección de dificultades en el aprendizaje, el *Centro de Investigación de Ingeniería Biomédica para la Integración de las Personas con Discapacidad (CIBID-FEID)* cuenta con un sistema *Jazz-Novo Sensor* para el registro no-invasivo de los movimientos oculares mediante reflectometría infrarroja [2].

Fruto de la realimentación con los especialistas en psicología, se propuso la integración de dicho equipo en un entorno que permitiese el registro sincronizado con paradigmas de estimulación visual, con el fin de poder estudiar distintas patologías. Uno de los requisitos de partida fue que el diseño de los mismos resultase sencillo para especialistas no familiarizados con el sistema.

La solución propuesta hace uso de la adquisición de datos bajo Labview 8.5, siguiendo la arquitectura propuesta en la figura 1.

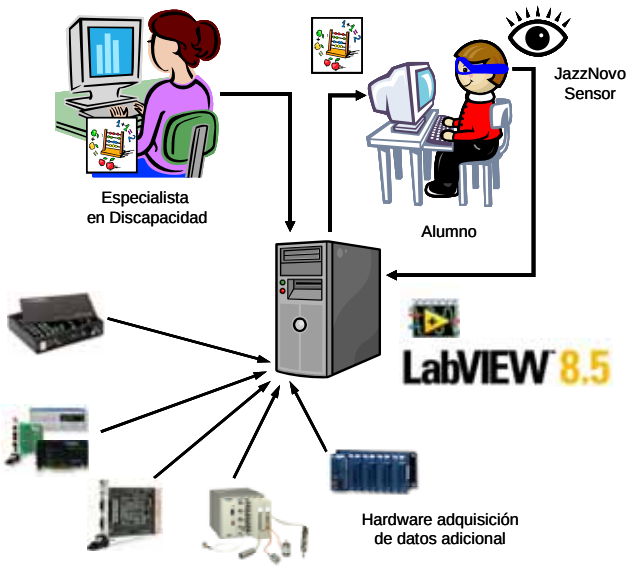


Figura 1. *Arquitectura propuesta*

Los paradigmas de estimulación, generados por los especialistas en discapacidad a modo de presentación en *Powerpoint* bajo *Windows XP,* son presentados de forma automática al alumno objeto de la evaluación, a través del programa que se presenta.

2. Materiales y métodos

En el desarrollo del mismo, se puso especial interés en asegurar un algo grado de sincronización que permitiese el registro alineado de los estímulos y las respuestas evocadas, para lo cual se hizo preciso la implementación de un driver de comunicaciones optimizado, así como de rutinas de detección del refresco de la pantalla; que se describen a continuación.

2.1. Driver de adquisición de datos

El sistema Jazz-Novo hace uso de un enlace inalámbrico que al que se accede a través de un interface USB basado en el FDTI D2XX que permite la comunicación serie de alta velocidad (300 kbit/s) necesaria para el envío de las variables adquiridas por el dispositivo (ver tabla 1).

Parámetro	Rango	F. Muestreo
EyeX	± 45 º	1 KHz
EyeY	± 25 º	1 KHz
AccX	± 2 g	500 Hz
AccY	± 2 g	500 Hz
GyroZ	± 300 º/s	500 Hz
GyroY	± 300 º/s	500 Hz
Mic	1V	8 KHz
PulseIR	910 nm	500 Hz
PulseR	650 nm	500 Hz

Tabla 1. *Variables enviadas por el sistema Jazz-Novo*

Para facilitar la integración de estos datos en el programa principal, se recurrió a la implementación de un driver dedicado basado en la *FT-Win32 API* mediante una máquina de estados. Además, en la fase de recepción de los datos en bruto se lleva a cabo el marcado temporal de los bytes recibidos con el fin de favorecer el registro alineado de los paquetes finalmente segmentados. Para ello, se accede al temporizador *Tickcount* descrito más adelante.

2.2. Presentación de los paradigmas de estimulación

Para la presentación de los estímulos se hace uso de técnicas de automatización *ActiveX*. Así, desde *Labview* se llama a *Powerpoint*, lanzando la presentación finalmente elegida y ordenando el avance de las diapositivas de forma totalmente automática, en función de la velocidad seleccionada por el especialista. El marcador de la diapositiva visualizada es almacenado junto con el valor de *Tickcount* asociado. Finalizada la presentación, se cierra la aplicación automáticamente.

2.3. Detección del refresco de pantalla

La mayor parte de los sistemas de presentación de estímulos deterministas hacen uso de dispositivos hardware para la sincronización de los datos mediante la activación de una salida digital. En este caso, y a pesar de contar con un terminal *Jazz-Synchronic*, se optó por implementar la sincronización mediante el uso del temporizador de barrido vertical. Este temporizador es accesible a través de las rutinas implementadas en *DirectX*, mediante la utilización de técnicas de automatización *ActiveX (DirectDraw: TickCount)*.

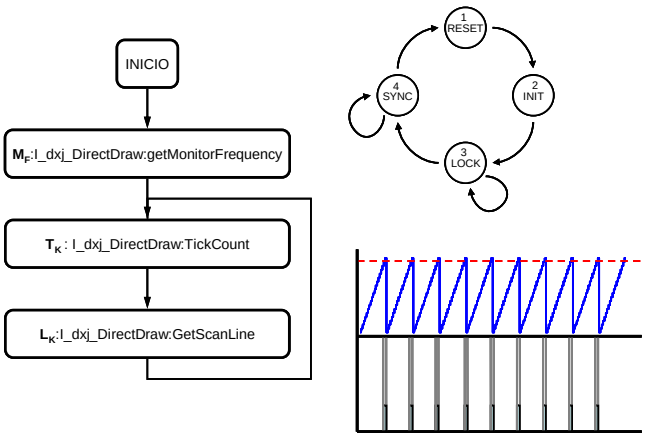


Figura 2. *Extracción del sincronismo vertical*

Para la detección del refresco vertical, indicador de un redibujado de la pantalla, se comprobó como era preferible realizar un *polling* mediante la función *DirectDraw:GetScanLine* en lugar de esperar a la activación del *DirectDraw:WaitforVerticalBlank* o a consultar el *DirectDraw: VerticalBlankStatus*. El proceso de detección, que sigue el esquema de la figura 2, es el siguiente:

- Se determina el periodo de refresco T_F en función de la frecuencia de refresco M_F.
- Cada 2 ms (*WaitUntilNextMsMultiple* bajo Labview) se comprueba si la línea actual (L_K) es menor que la anterior (L_{K-1})
- En caso afirmativo, se determina el instante efectivo del refresco mediante la interpolación lineal conocidos T_{K-1}, L_{K-1}, T_K y L_K.
- Finalmente, si el periodo de refresco aparente ($T_K - T_{K-1}$) es superior al doble de un periodo de refresco real (T_F), se descompone en dos periodos de refresco consecutivos distintos.

Este método detecta de forma efectiva los refrescos no significativos de la pantalla, aunque puede omitir aquellos en los que el contenido de la misma se ven alterados de manera sustancial. Esta aparente desventaja es la que permite realizar una sincronización efectiva con la aparición de las distintas diapositivas. Así, ante un refresco completo de la pantalla, el periodo de refresco aparente es muy superior al real (un 50%). Esto se debe a que durante el redibujado de la pantalla, *Powerpoint* hace uso de las mismas funciones *DirectX*. Para la detección de los instantes de refresco, se determinan los periodos de refresco resultantes (como primera diferencia entre instantes de refresco aparentes) así como su velocidad (segunda diferencia dischos periodos). La detección final de los instantes de refresco se realiza mediante comparación con un umbral (20 y 15 ms respectivamente). Puesto que durante el redibujado de la transparencia pueden detectarse varios disparos, se impone la condición adicional de que estos deben estar alejados, al menos, 15 periodos de refresco (250 ms con un refresco de 60 Hz). El proceso de detección puede verse en la figura 3.

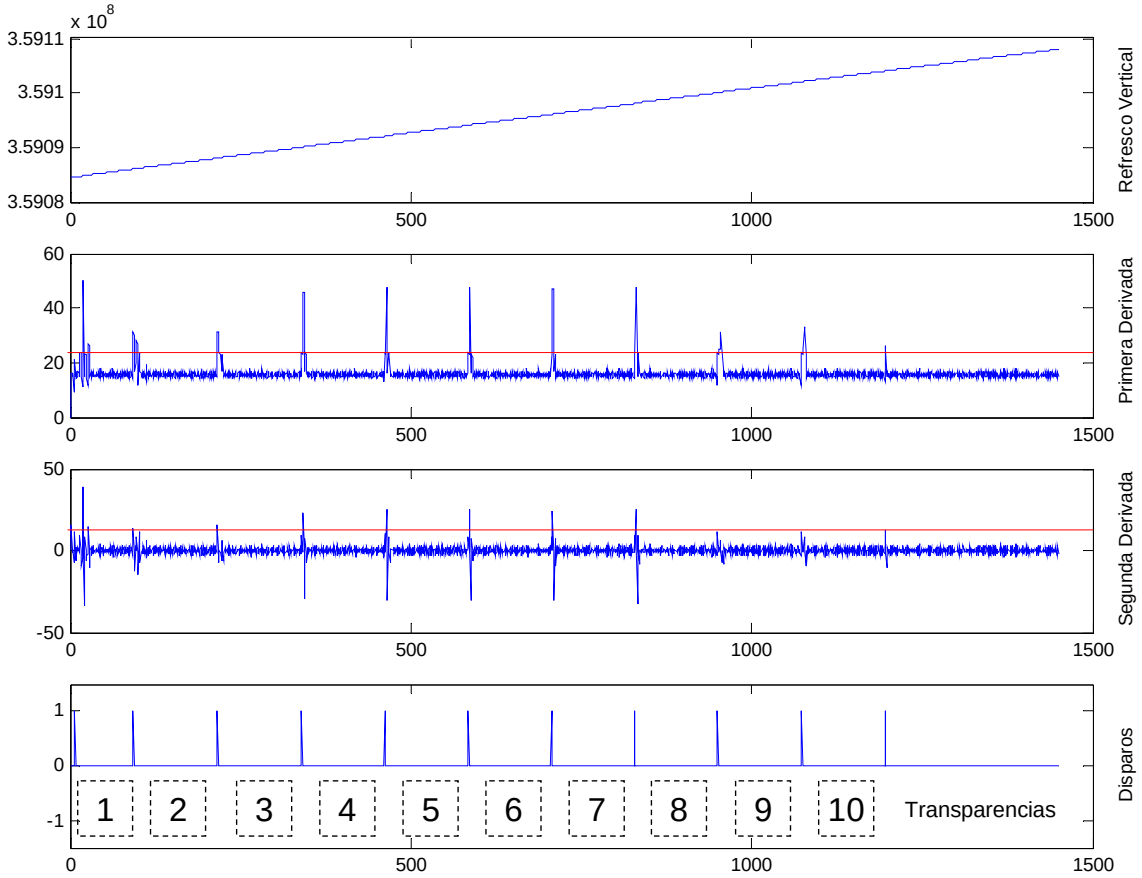


Figura 3. *Extracción de las señales de sincronización con las transparencias*

Una vez identificados los instantes de refresco asociados a cada transparencia, se sintetiza una señal con una frecuencia de muestreo equivalente de 1 KHz, que es grabada de forma alineada con los datos ofrecidos por el sistema Jazz-Novo haciendo uso del marcado temporal utilizado.

2.4. Interface gráfico de usuario

Si bien el sistema esta orientado exclusivamente a la presentación de los estímulos visuales, es posible presentar un interface gráfico al especialista a cargo de la evaluación, siempre y cuando se realice en el monitor secundario. Dicho interface, incluye, además de las variables recogidas anteriormente, una ventana de video en vivo con la imagen asociada al punto de vista del usuario, tal y como puede verse en la figura 4.

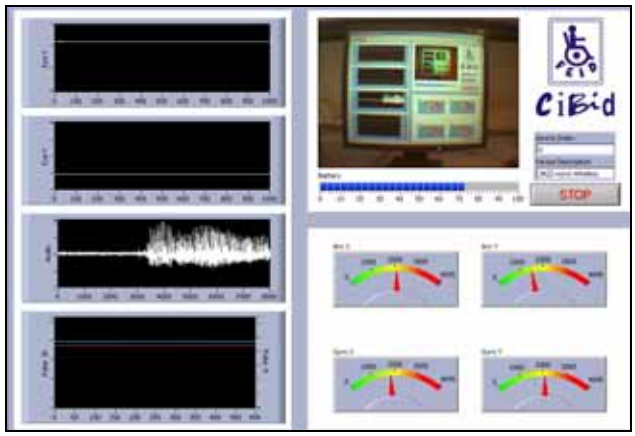


Figura 4. *Interface gráfico de usuario del programa desarrollado. Vista del especialista.*

3. Conclusiones y Futuros Trabajos

Las pruebas realizadas han demostrado la utilidad de la solución propuesta. Así, en la figura 5 puede verse la aplicación al análisis de las pautas de lectura; y en la figura 6, al estudio de las estrategias de búsqueda visual.

En la actualidad, se encuentra en desarrollo, un software de análisis que permita la segmentación y el análisis asistido de los datos recogidos (ver figura 7).

Agradecimientos

Para la realización de este proyecto se ha contado con financiación FEDER/FSE (UPCA01 25-001). Los autores desean agradecer las indicaciones proporcionadas por los técnicos en rehabilitación, educadores y psicólogos de la Asociación Tutelar del Discapacitado de Cartagena (ASTUS).

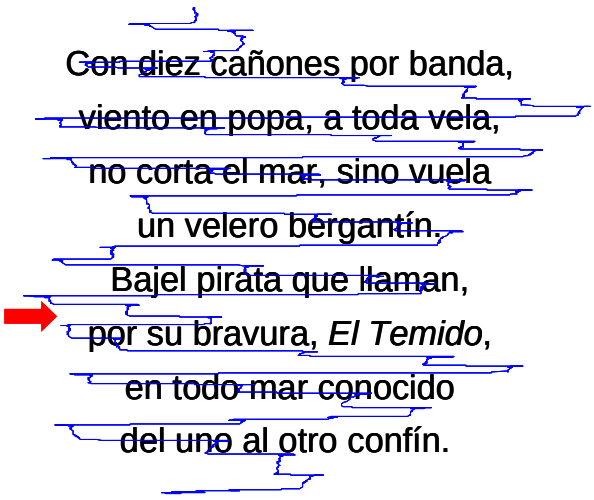


Figura 5. *Aplicación al análisis de la lectura*

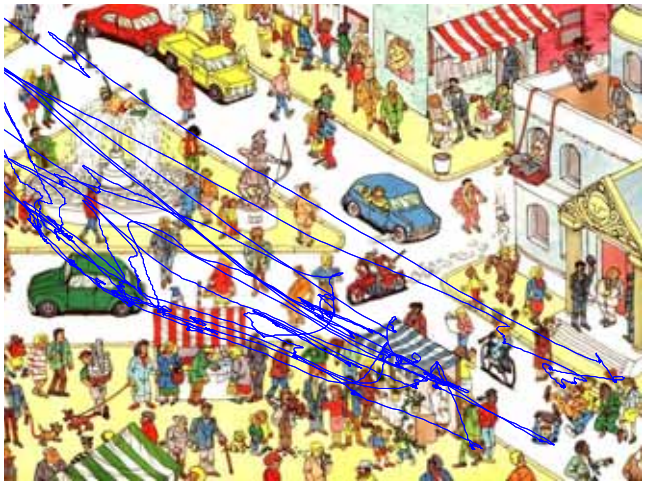


Figura 6. *Aplicación al estudio de las estrategias de búsqueda visual*

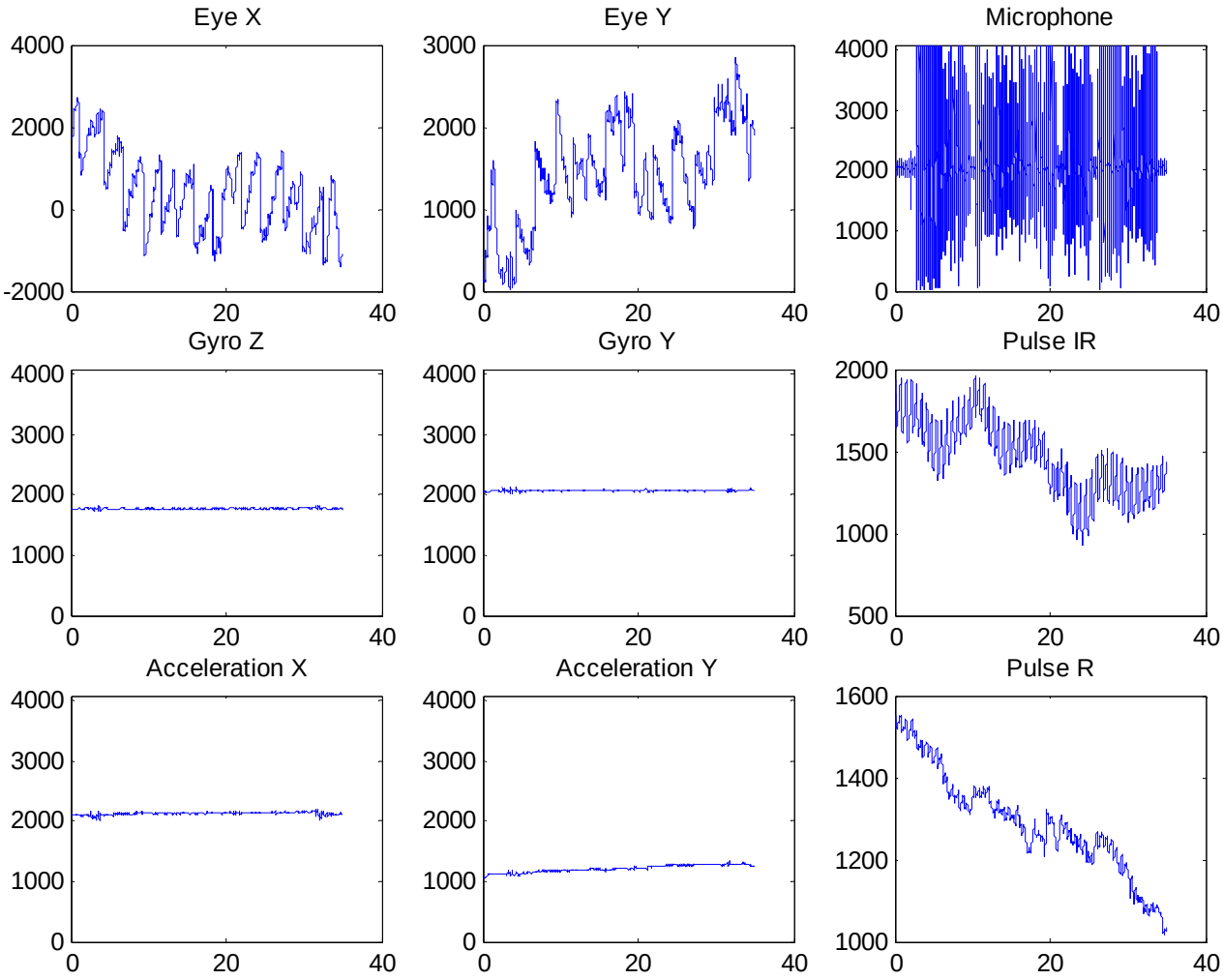


Figura 7. *Datos registrados por el sistema*

Referencias

[1] Ober J, Cognitometrics. *Contribution to the III-Edition of EU-PASR*, Viena, 2006, pp 2.

[2] Ober, JK, Ober, JJ. *Infrared eye movement measurement device* Patent number: 6152564. Filing date: Dec 6, 1999 Issue date: Nov 28, 2000.

Estimación Robusta y Visualización Densa del Tensor de Strain Cardiaco en MRI

G. Vegas Sánchez-Ferrero[1], A. Tristán Vega[1], L. Cordero Grande[1], S. Merino Caviedes[1], P. Casaseca de la Higuera[1], M. Martín Fernández[1]

[1]Laboratorio de Procesado de Imagen, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {gvegsan,atriveg,lcorgra,smercav,casaseca,marcma}@lpi.tel.uva.es

Resumen

El strain (esfuerzo) cardiaco en pacientes con anomalías es un importante indicador diagnóstico. Se presenta un método de estimación del campo tensorial robusto al ruido y un método de visualización denso de un campo de tensores de strain cardiaco en Resonancia Magnética (MRI) que permita analizar visualmente el strain local en las paredes cardiacas. Este método permite que el campo a visualizar sea lo más denso posible, para dar la máxima información por medio de una adecuada localización de los tensores que densifique la región de interés.

1. Introducción

Las propiedades mecánicas del corazón proporcionan un importante parámetro a tener en cuenta en el diagnóstico y posterior seguimiento de los pacientes. De hecho, es conocido que algunas disfunciones locales en el movimiento pueden aparecer antes de que se manifiesten anomalías en el electrocardiograma [1].

Una de las modalidades más adecuadas para la visualización del comportamiento de los tejidos cardiacos es la MRI pues proporciona un contraste excelente entre tejidos blandos, además de la gran libertad que ofrece a la hora de establecer el ángulo y grosor de los diferentes cortes en la adquisición de la imagen. La adquisición de secuencias temporales del corazón a lo largo del ciclo cardiaco permite además realizar un seguimiento de la contracción de las paredes del endocardio a través de técnicas de procesado de imagen [2].

Entre las modalidades de MRI que permiten estimar el movimiento cardíaco destacan la MRI con etiquetado (*Tagged* MRI, TMRI) y la modalidad de contraste de fase (*Phase Constras*t MRI, PCMRI). La primera de ellas ofrece una secuencia de imágenes en el ciclo cardíaco con una sobremagnetización reticular que se consigue modulando la intensidad del campo magnético. Esto permite el seguimiento temporal de los puntos de intersección de las líneas que forman la retícula haciendo posible el cálculo del desplazamiento respecto al instante inicial [2]. PCMRI proporciona una medida del campo de velocidades por medio de desplazamientos en fase inducidos por una magnetización transversal. La fase de la señal está directamente relacionada con la velocidad del material en cada voxel permitiendo medir la tasa del ST en cada instante. Cuando TMRI y PCMRI no son accesibles existen diversas alternativas de creciente importancia para el cálculo del ST basadas en técnicas de registrado como [4,5]. Dichas técnicas utilizan secuencias temporales de MRI convencional para estimar el movimiento del corazón a lo largo del ciclo.

No obstante, todas estas técnicas están sujetas a errores en la estimación, ya sea por el ruido inherente al proceso de adquisición (más acusado en PCMRI) o por otra serie de circunstancias más específicas de cada modalidad. En particular, para el caso de TMRI, existe un desvanecimiento de la retícula de magnetización que se manifiesta con mayor fuerza en los instantes límites del ciclo. En PCMRI existen artefactos asociados a la naturaleza periódica de la fase. Finalmente, en las técnicas basadas en MRI convencional los errores en el proceso de registrado, sobre todo para algoritmos no paramétricos, son otra fuente de ruido. En este artículo se propone un método robusto de estimación del ST para secuencias de imágenes cardiacas bidimensionales, basado en el cálculo de derivadas por medio de un ajuste por mínimos cuadrados. Dicho algoritmo es aplicable al cálculo del ST a partir de cualquier modalidad de MRI, aunque en esta propuesta se aplica a imágenes convencionales. Adicionalmente, se extiende el modelo de visualización compacta de [8] al caso de tensores no definidos positivos. Se espera que dicha técnica de visualización aumente el poder diagnóstico de la representación del ST.

El resto del artículo se estructura como sigue. En la Sección 2 se explica el método robusto de estimación de la matriz Jacobiana para el cálculo del ST, y se presenta un método de representación y compactación del campo de ST para mejorar la visualización en la región de interés. Los resultados obtenidos se muestran en la Sección 3.

2. Métodos

2.1. Cálculo del ST

Dado un campo de desplazamientos que describe la transformación de un instante a su inmediatamente posterior, se puede calcular el ST como la matriz Jacobiana $J = \nabla \mathbf{u} = \left\{ \frac{\partial u_i}{\partial x_j} \right\}_{i,j=1}^{2}$, donde u_i con $i = 1, 2$ es la deformación en

cada píxel del instante t al instante $t+1$ y x_j es la dirección de derivación.

Para definir una medida que contiene información concerniente a la deformación y no a la rotación rígida, se calcula el ST Lagrangiano: $E = \frac{1}{2}\left(\nabla\mathbf{u} + \nabla\mathbf{u}^T + \nabla\mathbf{u}^T\nabla\mathbf{u}\right)$. Para deformaciones pequeñas, el término cuadrático se puede despreciar dando finalmente la ecuación del tensor:

$$E_{ij} = \frac{1}{2}\left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i}\right) \tag{1}$$

Este tensor tendrá, por construcción, autovalores λ_1 y λ_2 reales, así como sus autovectores asociados $\mathbf{v_1}$ y $\mathbf{v_2}$. El significado físico en este contexto de los autovalores indica la elongación ($\lambda_i > 0$) o contracción ($\lambda_i < 0$) en las direcciones definidas por los autovectores.

La matriz jacobiana se calcula a partir del campo de deformaciones obtenido mediante un algoritmo de registrado elástico, no paramétrico, y de propósito general como es *demons* [3]. La precisión de este algoritmo ha sido probada previamente en numerosos trabajos. En el problema que nos ocupa, se ha demostrado que es capaz de estimar movimientos con precisión subpíxel [4]. De igual forma, otros algoritmos de registrado elástico han sido empleados con éxito en la literatura [5].

Como se comentó en la sección anterior, la estimación de campos de deformaciones a partir de secuencias de MRI (TMRI, PCMRI o convencional basada en registrado) está contaminada con el ruido de adquisición, además de artefactos asociados a cada modalidad particular. Por ello el cálculo de la matriz Jacobiana por diferencias finitas puede no ser la mejor aproximación. Para superar la dificultad que suponen estas estimaciones ruidosas, se propone un método robusto para el cálculo del ST. Para cada punto $\mathbf{x}_0 \equiv (x_{1,0}, x_{2,0}) \in \Omega$ del dominio Ω de la imagen, la componente correspondiente del campo de deformaciones se aproxima, en un vecindario $\omega \subset \Omega$ de dicho punto, mediante un plano de ecuación: $\hat{u}_j(\mathbf{x}) = f(\mathbf{x}; \mathbf{\Theta}^j) = \bar{U}^j + D_1^j \cdot (x_1 - x_{1,0}) + D_2^j \cdot (x_2 - x_{2,0})$, con $\mathbf{x} \equiv (x_1, x_2)$. Resulta evidente que las derivadas de la j–ésima componente del campo de desplazamientos con respecto a las direcciones x_1 y x_2 son, respectivamente, D_1^j y D_2^j.

El problema se reduce entonces a encontrar los valores de $\mathbf{\Theta}^j = [\bar{U}^j, D_1^j, D_2^j]^T$ que minimicen el error cuadrático medio entre $u_j(\mathbf{x})$ y $\hat{u}_j(\mathbf{x})$ para los píxeles $\mathbf{x}_i \in \omega \subset \Omega$ del vecindario. Este vecindario se pondera con una gaussiana centrada en $\mathbf{x}_0$ para potenciar la contribución a la estimación de los puntos más cercanos al de interés. Por tanto el problema de estimación es:

$$\widehat{\mathbf{\Theta}}^j = \underset{\mathbf{\Theta}^j}{\arg\min} \left\{ \sum_{\mathbf{x}_i \in \omega} w_i \cdot \left| u_j(\mathbf{x}_i) - f(\mathbf{x}_i; \mathbf{\Theta}^j) \right|^2 \right\} \tag{2}$$

donde w_i son los pesos aplicados al vecindario, con $\sum_i w_i = 1$. Cuando estos pesos tienen una forma simétrica en x_1 y x_2, es sencillo demostrar con álgebra básica que el óptimo se alcanza para:

$$\begin{aligned} \bar{U} &= \sum_{\mathbf{x}_i \in \omega} w_i \cdot u_j(\mathbf{x}_i) \\ D_k^j &= \frac{\sum_{\mathbf{x}_i \in \omega} w_i \cdot (x_{k,i} - x_{k,0}) \cdot u_j(\mathbf{x}_i)}{\sum_{\mathbf{x}_i \in \omega} w_i \cdot (x_{k,i} - x_{k,0})^2}, \; k = 1, 2 \end{aligned} \tag{3}$$

Para ver la principal ventaja de esta metodología vamos a contaminar con ruido gaussiano de media nula y desviación $0{,}01$ al campo de deformaciones extraído con el algoritmo *demons* de registrado elástico no paramétrico. En la Fig. 1 se puede apreciar el campo de deformaciones extraído de dos imágenes consecutivas cuya deformación es conocida pues fue aplicado a un phantom. El error cometido en la estimación es subpíxel (aproximadamente 0.27).

En la Fig. 2 se puede apreciar la robustez frente al ruido de la aproximación empleada. Si comparamos el error cuadrático cometido en el cálculo de la matriz jacobiana entre el campo de deformaciones con y sin ruido vemos que con diferencias finitas se comete un error de $5{,}3 \cdot 10^-3$ mientras que con la aproximación propuesta obtenemos un error de $5{,}7 \cdot 10^-5$, dos órdenes de magnitud inferior.

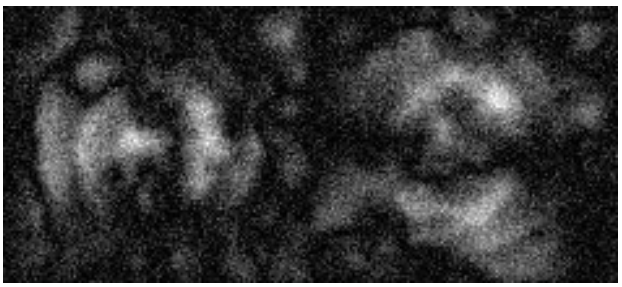
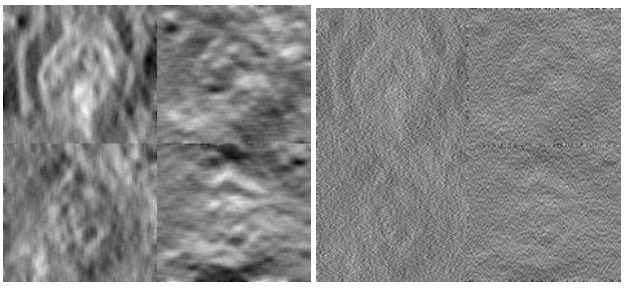


Figura 1. *Campo de deformaciones estimado con el algoritmo demons. Izquierda: Componente x en valor absoluto. Derecha: Componente y en valor absoluto. El ruido en ambas componentes dificultará el cálculo de la matriz Jacobiana en cada punto.*



(a) (b)

Figura 2. *Matriz Jacobiana del campo de deformaciones contaminado representado. (a) Aproximación empleada. (b) Cálculo por diferencias finitas.*

2.2. Representación Tensorial

El significado del ST a través de sus componentes permite representarlo intuitivamente. El elemento diagonal del tensor E_{ii} se puede interpretar como la elongación o compresión del material en la dirección x_i. Las componentes cruzadas E_{ij} $(i \neq j)$ se corresponden con las componentes de

torsión. Por tanto, en un cuadrado infinitesimal deformado sin cambio de área, las componentes de torsión del ST se pueden aproximar por el aumento de ángulo entre los ejes de máxima contracción/dilatación (ver Fig. 3.(a)) [4, 7].

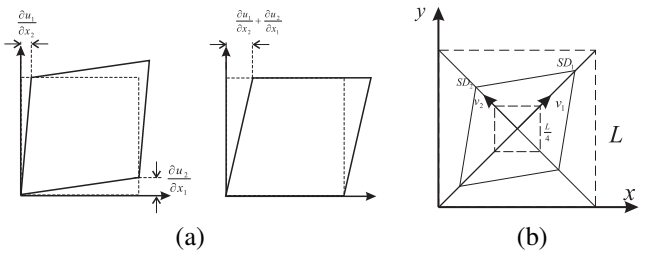


Figura 3. *(a) Deformación de un cuadrado infinitesimal sin cambio de área. Las componentes de torsión son aproximadamente el aumento del ángulo respecto a los ejes del cuadrado. (b) Representación romboide. Las líneas discontinuas representan los máximos y mínimos límites de representación.*

Si el propósito de la visualización es representar de forma evidente la compresión y dilatación producida por el strain en cada píxel, es lógico representar en cada píxel de la imagen con un cuadrado infinitesimal deformado cuyas diagonales se orientan en la dirección del autovector, y que las diagonales del cuadrado guarden una relación con los autovalores. El ST puede tener autovalores tanto positivos como negativos, representándose los primeros como elongaciones y los segundos como contracciones [4]. Por tanto, la longitud de cada diagonal se calcula como:

$$SD_i = \sqrt{2}\left(\frac{L}{4} + \frac{L}{4}R_1^i + \frac{L}{2}R_2\right) \tag{4}$$

donde L es el lado del cuadrado. $R_1^i = \frac{1}{2}(\lambda_i + 1)$ y R_2 es la norma euclídea del campo de deformaciones normalizado respecto a su máximo en cada instante. El mínimo valor de SD_i es $L/4$ y el máximo L.

Es claro que si los autovalores son iguales existe una ambigüedad en la orientación de los autovectores. Para representar este efecto, en el caso de los tensores de difusión ($\lambda_i > 0$), se suele optar por representaciones de elipses que se aproximan a circunferencias para autovalores similares. En el contexto de la representación del ST también se podrían emplear sin problema, no obstante se perdería el carácter de compresión/dilatación infinitesimal que se pretende destacar. En la Fig. 3.(b). se muestra un ejemplo de la visualización de un ST.

En la Fig. 4 se muestra una representación del strain del phantom al que se le aplicó un campo de deformaciones con mayor strain en la pared del endocardio y que se atenúa a medida que se acerca al epicardio. Las deformaciones predominantes son radiales provocando un achatamiento de los tensores ya que el radio del epicardio aumenta menos que proporcionalmente que el radio del endocardio. Esto provoca que la variación en la dirección radial tienda a disminuir conforme nos acercamos al epicardio.

2.3. Compactación Tensorial

El objetivo de la visualización es representar los tensores de un campo dando cuenta de las variaciones del mismo de

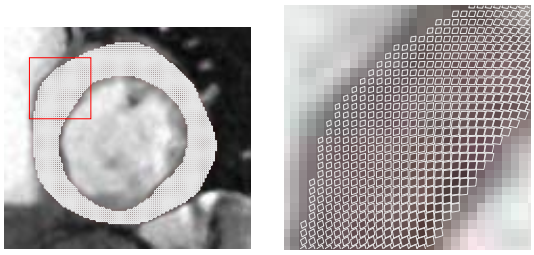


Figura 4. *Representación del campo tensorial en la pared del miocardio. La zona en la que se produce un mayor strain está representada por tensores con un mayor área.*

la forma más continua posible. No obstante la naturaleza discreta de la retícula en la que se presentan los tensores limita la percepción de dicha continuidad en la variación, tanto mayor cuanta menor área ocupen los tensores.

En este apartado se estudia la forma de compactar el campo tensorial para mejorar la visión de sus variaciones. De esta forma, la visión compacta de los tensores como cuadrados infinitesimales deformados mostrará la imagen como una concatenación de células que, en función de su área y orientación, darán cuenta del strain al que están sometidas.

El método aquí empleado fue inicialmente propuesto en [8] para un campo de tensores de difusión. Al contrario que en el caso de la difusión, el ST no es en general semidefinido positivo. Consideraremos un sistema de partículas formado por los tensores inicialmente localizados en la retícula de la imagen (uno por píxel). Estableceremos unas fuerzas de atracción y repulsión entre las partículas que las empaquetan que dependan del campo tensorial. Para ello, es necesario definir una métrica entre los tensores que nos indique, en función de su anisotropía, cómo de cerca o de lejos están situados. Por tanto, se define la energía entre dos tensores en posiciones $\mathbf{y}_a$ e $\mathbf{y}_b$ en el espacio anisótropo mediante la expresión:

$$J_{ab} = \phi\left(|\mathbf{x}_{ab}|\right) = \phi\left(\left|\frac{\mathbf{E}_{ab}^{-1}\mathbf{y}_{ab}}{2}\right|\right) \tag{5}$$

donde $|\mathbf{x}_{ab}|$ es la distancia entre ambos tensores en el espacio isótropo obtenido de transformar (inversamente) con el ST en el punto intermedio (en el espacio anisótropo) entre ambos $\mathbf{E}_{ab} = \mathbf{E}\left(\frac{\mathbf{y}_a + \mathbf{y}_b}{2}\right)$.

Las fuerzas entre partículas se determinan derivando sus energías, obteniéndose la siguiente expresión:

$$\frac{dJ_{ab}}{d\mathbf{y}_{ab}} = \phi'(|\mathbf{x}_{ab}|)\frac{\mathbf{x}_{ab}}{|\mathbf{x}_{ab}|}\frac{1}{2}\left(\mathbf{E}_{ab}^{-1} + \frac{d\mathbf{E}_{ab}^{-1}}{d\mathbf{y}_{ab}}\right) \tag{6}$$

Suponiendo una variación pequeña del tensor en el vecindario (entorno subpíxel), la derivada del tensor se puede despreciar, por lo que la fuerza de interacción entre dos partículas es:

$$\mathbf{f}_{ab} = \frac{\phi'(|\mathbf{x}_{ab}|)}{2|\mathbf{x}_{ab}|}\mathbf{E}_{ab}^{-1}\mathbf{x}_{ab} \tag{7}$$

Definiremos la función ϕ al igual que en [8] de forma que su derivada (la fuerza de interacción entre las partículas)

produzca atracción a distancias positivas y repulsión en el momento en que haya solapamiento (ver [8] para más detalles). Para el caso de representación del ST reduciremos la atracción de tensores para que predominen los gradientes de atracción a los bordes de la máscara en la que se representarán los tensores, en lugar de que formen cúmulos. También se le añadirá un factor de viscosidad C_v a la ecuación para que los tensores alcancen una velocidad punta y la solución no se vuelva inestable. Finalmente, la ecuación que rige las fuerzas de una partícula situada en $\mathbf{y}_a$ será:

$$\sum_{b \neq a} \mathbf{f}_{ab} - C_v \frac{d\mathbf{y}_a}{dt} + C_m \nabla M(\mathbf{y}_a) = \frac{d^2 \mathbf{y}_a}{dt^2} \qquad (8)$$

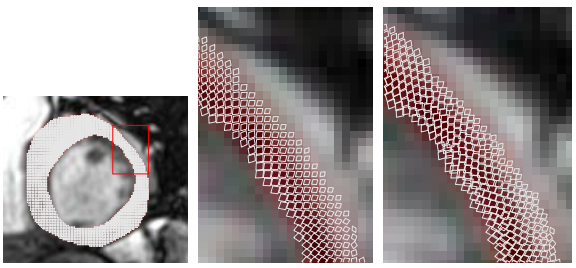
donde $M(\mathbf{y}_a)$ es la máscara en dicho punto, C_m y C_v son constantes.

La densidad se aumentará seleccionando candidatos al azar dentro de la máscara de representación que cumplan una restricción de distancias a los tensores más cercanos. Cuando la densidad sea suficientemente elevada el número de tensores representados se estabilizará.

En la ejecución se necesitará un esquema de interpolación válido para obtener cada tensor en cualquier punto de la imagen sin que se pierdan las características invariantes del mismo. En este caso se empleó el esquema de interpolación bilineal descrito en [9] en el que se interpolan tanto los autovalores como el ángulo θ del autovector $\mathbf{v_1}$ respecto del eje de abscisas.

3. Resultados y Conclusiones

En la Fig. 5 se presenta el campo tensorial estimado con el algoritmo *demons* multiresolución en un caso real [3,4]. Se realizó una regularización con un nucleo gaussiano con $\sigma = 2{,}8$. Cada píxel tiene dimensión $0{,}8594 \times 0{,}8594$ mm. El algoritmo de compactación fue ejecutado con parámetros $C_m = 0{,}3$ y $C_v = 3$. La compactación permitió pasar de representar 210 tensores a 299. En la imagen el endocardio está iniciando su contracción, por lo que los tensores más cercanos al endocardio muestran una elongación en la dirección radial lo que indica hay un aumento en el campo tensorial en esta dirección. Además el tamaño de los tensores, con solapamiento en algunos casos, muestra que el strain es mayor en la zona más cercana al endocardio.



(a) (b) (c)

Figura 5. *(a) Representación del campo tensorial estimado en un caso real. (b) Zona ampliada con 210 tensores. (c) Zona ampliada y compactada con 299 tensores.*

Como se puede apreciar, el método propuesto permite observar sin problema las zonas de máxima tasa de ST en zonas locales pues es en esas zonas donde los tensores son mayores y provocan solapamientos. Este método se puede aplicar tanto a campos de desplazamientos obtenidos por algoritmos de registrado en MRI convencional, como a campos obtenidos con TMRI y PCMRI. Además, el método de estimación tensorial es adecuado por los problemas de ruido que pueden presentar estas últimas técnicas, ya sea por la imprecisión en el seguimiento provocado por el *fading* de los puntos de la malla en TMRI o por el propio ruido inherente en la adquisición en PCRMI.

En [4] se mostró la capacidad de estimar el ST local con capacidad diagnóstica con una metodología similar (se lograron resultados de un $76{,}6\,\%$ de aciertos en diagnóstico comparado con diagnósticos médicos). Por tanto, si se combina esta capacidad diagnóstica con la visualización para inspección médica, es de esperar que la tarea se facilite notablemente. Los resultados de [4–6] muestran que las técnicas de registrado de propósito general permiten estimar con precisión subpíxel el campo de deformaciones. No obstante, la metodología expuesta es perfectamente válida para las técnicas PCMRI y TMRI haciendo posible la combinación de distintas técnicas aprovechando sus ventajas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos PI-041483 (Fondo de Investigaciones Sanitarias), TEC2007-67073/TCM (Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología), VA026A07 y VA027A07 (Junta de Castilla y León).

Referencias

[1] Guttman MA, Zerhouni EA, McVeigh ER. Analysis of Cardiac Function from MR Images. *IEEE Comput. Graph. Appl.*, vol 17, 1997.

[2] Ozturk C, Derbyshire J, McVeigh E. Estimating motion from MRI data. *Procs. of the IEEE*, vol. 91, Oct. 2003.

[3] Thirion J-P. Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons, *Med. Im. Anal.*, vol. 2, 1998.

[4] Vegas-Sánchez-Ferrero G, Tristán-Vega A, Cordero-Grande L, Casaseca-de-la-Higuera P, Aja-Fernández S, Martín-Fernández M, Alberola-López C. Strain Rate Tensor Estimation in Cine Cardiac MRI based on Elastic Image Registration, *Tensor in Image Processing and Computer Vision Workshop*, CVPR 2008.

[5] Bajo A, Ledesma MJ, Santa Marta C, Pérez E, García MA, Desco M, Santos A. Cardiac Motion Analysis From Magnetic Resonance Imaging: Cine Magnetic Resonance vs. Tagged Magnetic Resonance. *Com. in Card.*, vol. 34, 2007.

[6] Ledesma MJ, Bajo A, Santa Marta C, Pérez E, Caso I, García MA, Santos A, Desco M. Cardiac Motion Analysis from Cine MR Sequences using Non-Rigid Registration Techniques. *Com. in Card.*, vol. 33, 2006.

[7] Wuensche B, Lobb R. A toolkit for the visualization of stress and strain tensor fields in biological tissue. *In Proc. VIP*, Sydney, Australia, 1999.

[8] Kindlmann G, Westin C-F. Diffusion Tensor Visualization with Glyph Packing, *IEEE Tran. on Visualization and Computer Graphics*, vol. 12, 2006, pp 1329-1335.

[9] Merino-Caviedes S, Martín-Fernández M. General Interpolation Method for Symmetric Second-Rank Tensors in Two Dimensions. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: from Nano to Macro*, 2008, pp 932-934.

Estudio de Viabilidad para la Aplicación de una Técnica de Super-Resolución en Imagen SPECT de Pequeños Animales

J. L. Villena, E. Lage, A. De Carlos, G. Tapias, A. Sisniega, J. J. Vaquero, M. Desco

Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Resumen

En este trabajo se evalúa la posibilidad de aplicar un enfoque basado en técnicas de super-resolución y hardware dedicado para la mejora de la resolución espacial de un tomógrafo SPECT de animales de laboratorio. El sistema de detección del aparato está basado en cristales de centelleo pixelados de NaI(Tl), tubos fotomultiplicadores sensibles a posición y colimadores de agujeros paralelos. La mecánica del sistema permite que los detectores y el objeto bajo estudio se puedan desplazar durante la adquisición en pasos inferiores al intervalo intrínseco de muestreo del detector, permitiendo de esta forma el empleo de técnicas de super-resolución sin la necesidad de aplicar estimadores de movimiento entre proyecciones. En ausencia de ruido el algoritmo converge a una imagen similar a la original, con datos reales y en presencia de ruido se han obtenido por el momento mejoras en la resolución del 15 %.

1. Introducción

La escasa resolución espacial alcanzable con detectores de radiación γ basados en colimadores de agujeros paralelos es la principal desventaja para la aplicación de la técnica SPECT en animales de laboratorio cuando se utilizan este tipo de gamma-cámaras. Este problema ha sido tratado por varios grupos utilizando detectores basados en colimadores de tipo *pinhole* [1-2] con una o varias aperturas consiguiendo alcanzar resoluciones espaciales por debajo del milímetro. Sin embargo, con esta configuración la sensibilidad y el tamaño del campo de visión se ven afectados en gran medida por la distancia de la fuente de radiación a la apertura del colimador, factor que representa el principal inconveniente de este tipo de colimadores cuando se combinan con detectores de área activa reducida, como es el caso de imagen de pequeños animales. Recientemente han surgido algunos enfoques basados en técnicas de super-resolución como una alternativa para superar los límites impuestos por los sensores de imagen, y por tanto, pueden representar una solución de bajo coste para mejorar la resolución espacial en equipos tomográficos de medicina nuclear [3] habiendo presentado ya resultados satisfactorios en imagen clínica PET [4].

El término super-resolución se refiere al proceso de reconstrucción por el cual mediante la combinación de una secuencia de imágenes, pertenecientes a la misma escena y adquiridas con un sensor de baja resolución con pequeños desplazamientos entre ellas, se obtiene una imagen con una resolución mayor que la que el sensor es capaz de proporcionar. La consecución de esta mejora está basada en la estimación de los movimientos del/los objetos que componen la escena con respecto al sensor de imagen utilizado para adquirirlas. La metodología propuesta en este trabajo se basa en la adquisición, en cada posición angular de los detectores, de conjuntos de proyecciones en diferentes Puntos de Vista (POVs) cuyos desplazamientos relativos son menores que el intervalo de muestreo intrínseco del detector. Estos conjuntos de proyecciones son agregados posteriormente en sinogramas de alta resolución por medio de un algoritmo iterativo que tiene en cuenta la información adicional proporcionada por el desplazamiento entre proyecciones de una misma posición angular de los detectores.

Tanto la calidad como la resolución espacial que se pueden llegar a alcanzar utilizando una técnica de este tipo dependen básicamente de la relación señal a ruido (SNR- *Signal to Noise Ratio*) de las imágenes adquiridas y de las características intrínsecas del sistema de detección. En este trabajo se estudia la viabilidad de aplicación del algoritmo de restauración de imagen mediante la realización de pruebas con datos reales y sintéticos. El objetivo final a largo plazo es el de encontrar los parámetros de adquisición óptimos para el empleo de este tipo de técnicas y la comparación del rendimiento de las mismas frente al uso de colimadores tipo *pinhole*.

2. Material y Métodos

2.1. Hardware

Se está desarrollando un prototipo de tomógrafo SPECT para animales de laboratorio cuyo sistema de detección se compone de dos detectores enfrentados. Para la construcción de cada uno de ellos se ha utilizado un tubo fotomultiplicador sensible a posición (*Hamamatsu* H-8500) con un área efectiva de aproximadamente 45 x 45 mm^2, una matriz de 30 x 30 cristales de centelleo de NaI(Tl) con elementos de 1.4 x 1.4 x 6 mm^3 (1.6 mm *pitch*) y electrónica adecuada para el ajuste de las señales de salida del detector al sistema de adquisición de datos.

Cada detector está ensamblado en una carcasa recubierta de plomo cuyo diseño incorpora la posibilidad de intercambiar diferentes tipos de colimador: *pinhole* o de agujeros paralelos dependiendo de los requerimientos del estudio (Figura 1).

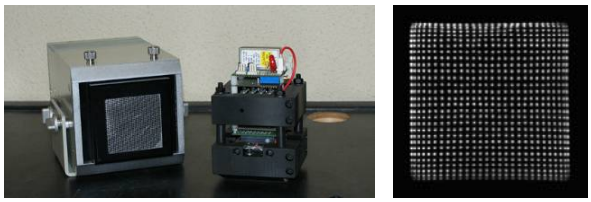


Figura 1. Izquierda: *Carcasa de uno de los detectores que contiene el colimador intercambiable y el módulo detector que se muestra a su lado que incluye el cristal de centelleo de NaI(Tl), un tubo fotomultiplicador y electrónica de acondicionamiento.* ***Derecha:*** *Imagen de llenado de campo del detector sin colimador empleando el radioisótopo* ^{99m}Tc.

Los detectores se acoplaron al soporte mostrado en la Figura 2. Este sistema consta de 6 ejes de movimiento motorizados cuyo control se realiza desde un ordenador mediante protocolo RS-232 y tarjetas controladoras (ISCM-4805 DIN Technosoft) que se encargan de modular la corriente que se debe aplicar a las fases de cada motor. Los ejes disponibles son los siguientes:

- *Cama*. Permite la realización de movimientos en la dirección z (axial) del sistema de referencia del tomógrafo y es donde se coloca el objeto bajo estudio.
- *Anillo*. En este elemento están alojados los bloques detectores que a su vez se acoplan a otras etapas motorizadas. Su función es mover las cabezas detectoras alrededor del eje axial.
- *Ejes de movimiento en la dirección x (transaxial)*. Estos elementos se encuentran situados sobre el anillo, y sirven para acercar o alejar los detectores al centro de rotación del tomógrafo.
- *Ejes de movimiento en la dirección y (transaxial)*. Estos componentes se ensamblan sobre la plataforma anterior, y su finalidad es la de proporcionar movilidad al detector en la dirección y (transaxial)

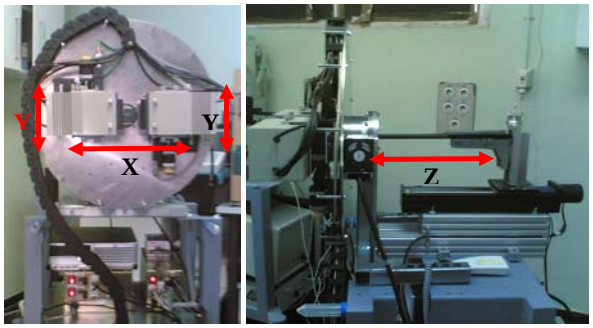


Figura 2. *Prototipo SPECT desarrollado en el LIM..* ***Izquierda:*** *Vista frontal. Los detectores se montan sobre etapas motorizadasl que permiten su movimiento en el plano transaxial* ***Izquierda:*** *Vista lateral. El objeto bajo estudio se sitúa en la cama permitiendo movimientos submilimétricos en la dirección Z del sistema de referencia del tomógrafo*

2.2. Software

El proceso empleado está basado en el algoritmo propuesto por Irani y Peleg en [5]. El modelo completo incluye un método para la estimación de los movimientos que se producen entre distintas imágenes de una una misma escena. Sin embargo, la estimación de movimientos se omite en la implementación desarrollada en este trabajo ya que gracias al sistema de movimientos del tomógrafo, los desplazamientos a los que se somete la escena son conocidos *a priori*. Asimismo, el algoritmo de Irani y Peleg se aplica sobre imágenes bidimensionales, aprovechando la información proporcionada por los movimientos sobre un plano. La imagen SPECT es de naturaleza tridimensional y se pueden utilizar distintos formatos para representar los datos adquiridos, diferenciándose cada uno de ellos en la ordenación de los parámetros geométricos. En el presente caso, el uso de sinogramas es el que mejor se ajusta al sistema de movimientos que se ha implementado, ya que los desplazamientos en el eje tangencial proporcionan el sobre-muestreo de cada fila del sinograma, y los desplazamientos de la cama proporcionan nuevos sinogramas (sobre-muestreo axial).

En la Figura 3 se muestra un diagrama explicativo de la implementación del algoritmo: durante la adquisición de proyecciones en diferentes posiciones angulares (N) se someten, tanto el detector como el objeto bajo estudio, a desplazamientos (pasos) unidimensionales que constituyen lo que en el algoritmo se denota como T_k. El sufijo k de cada paso (k=1, 2… K) indica diferentes POVs en los cuales los detectores o el objeto bajo estudio se desplazan a lo largo de las direcciones Y o Z. En la parte superior del diagrama de la Figura 3 se pueden ver los POVs que se forman para un caso particular de K=4: un píxel de baja resolución del detector (sombreado en color gris) se sobre-muestrea mediante su adquisición en 4 POVs (posición de la rejilla 2x2 en el diagrama) separados entre si un intervalo igual a la mitad del tamaño del píxel original.

El siguiente paso consiste en generar a partir del conjunto de proyecciones adquiridas en diferentes ángulos, sinogramas de baja resolución (LR – *Low Resolution*) correspondientes a cada POV, que tras aplicar la ecuación (1) permiten obtener una estimación inicial del sinograma de alta resolución (HR – *High Resolution*), sobre el que actuara el algoritmo iterativo. El operador T_k^{-1} representa la transformación inversa a T_k y se aplica a los sinogramas HR para trasladarlos a una referencia común. El operador $\uparrow s$ representa la operación de sobre-muestreo y permite el paso de baja a alta resolución mediante la división de cada píxel LR en un número de píxeles HR igual al número de pasos efectuados durante la adquisición.

A partir del sinograma HR obtenido en el paso previo y aplicando una transformación homóloga a la que se llevó a cabo durante la adquisición, se regeneran sinogramas LR sintéticos (ecuación 2). El operador $\downarrow s$ representa el sub-muestreo de un sinograma HR para obtener un sinograma LR empleando interpolación bilineal. Este nuevo conjunto de sinogramas LR generados sintéticamente se compara con el conjunto de sinogramas reales obtenidos durante la adquisición y se utiliza para corregir el anterior sinograma HR según las diferencias presentes en los mismos (ecuación 3).

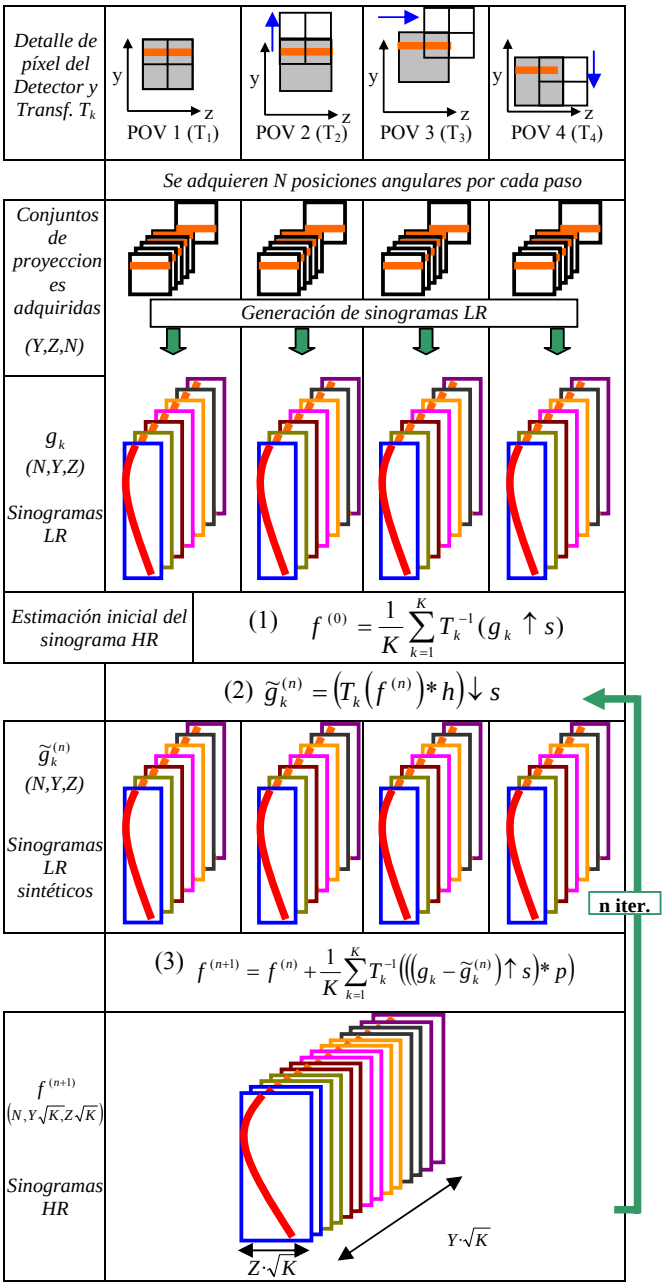


Figura 3. *Caso particular de implementación del algoritmo en el que se adquieren 4 POVs por posición angular.*

En el caso presentado en la Figura 3, suponemos K=4; el proceso se repite de forma iterativa (n veces) hasta que el valor cuadrático medio de la norma Euclídea de la diferencia (g_k-$g_k^{(n)}$) se minimiza para todos los K conjuntos de adquisiciones o hasta que se alcanza un número máximo de iteraciones. Por simplicidad, para este estudio preliminar tanto la función h incluida en la ecuación 2 (PSF del sistema o kernel de 'emborronamiento') como la función p incluida en la ecuación 3 (idealmente el inverso de h), se han modelado como funciones delta con anchura de un píxel. Esto hace que no tengan ningún efecto sobre el algoritmo, pero se han incluido en las ecuaciones para dar coherencia al modelo utilizado. Suponiendo ausencia de ruido, para que el conjunto de proyecciones adquiridas proporcione información adicional a la existente en las proyecciones de baja resolución los desplazamientos entre las imágenes tomadas en una misma posición angular han de ser de una magnitud menor que el intervalo intrínseco de muestreo del detector. Además, empleando K pasos en la adquisición, la máxima mejora en la resolución que se puede esperar es de $\sqrt{K}$, por tanto, con 4 pasos el límite teórico está en mejorar 2 veces la resolución.

3. Resultados preliminares

3.1. Datos simulados (imagen planar)

Para comprobar la funcionalidad del algoritmo se han llevado a cabo pruebas con imágenes sintéticas 2-D. Este caso representa en el algoritmo un caso particular del tomográfico, ya que se toma N=1 posiciones angulares. Para estas pruebas, se ha generado de forma sintética una imagen planar de alta resolución que consta de 6 fuentes lineales de 1 mm de diámetro colocadas según la disposición de la Figura 4. A continuación se generaron cuatro imágenes de baja resolución, mediante cuatro desplazamientos y el sub-muestreo de la imagen inicial, modelando un detector ideal con una resolución espacial dos veces peor que la que presenta la imagen original.

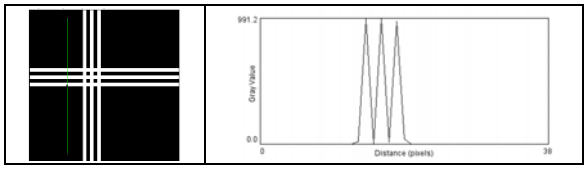


Figura 4. Izquierda: *Imagen de alta resolución generada de forma sintética. Cada fuente lineal simulada es de 1mm de anchura (1 pixel.)* ***Derecha:*** *Perfil trazado en color verde en la imagen.*

En ausencia de ruido el algoritmo converge a una imagen similar a la original (Figura 5) aproximadamente tras 200 iteraciones. Asimismo, se muestra el mismo perfil trazado tanto en la estimación inical de imagen HR como en la final.

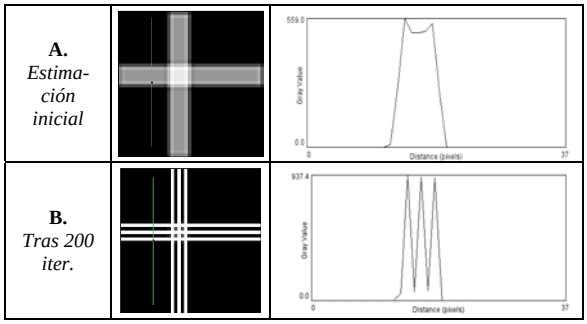


Figura 5. A. *Imagen HR a partir de la cual el algoritmo comienza a iterar.* ***B.*** *Imagen HR tras 200 iteraciones.*

Para comprobar el rendimiento del algoritmo en presencia de ruido se añadió a la imagen HR original ruido blanco generado también de manera sintética. En la Figura 6 se muestra como se comporta el algoritmo con una SNR en la imagen de valor 2.5 (4 dB). Dicha SNR se ha calculado como el cuadrado de cuentas totales en la imagen sintética dividido por el cuadrado de las cuentas en la imagen de ruido que se ha añadido.

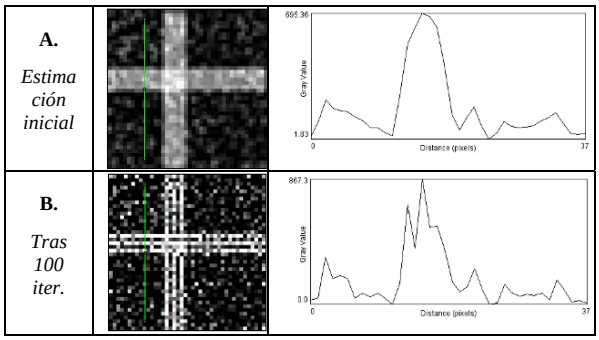


Figura 6. A*. Imagen HR a partir de la cual el algoritmo comienza a iterar.* ***B.*** *Imagen HR tras 100 iteraciones.*

Como se puede observar en la Figura 6 el ruido en la imagen también se realza durante este proceso, por lo que se está estudiando incluir filtrados adicionales que ayuden a solventar este problema.

3.2. Datos reales (tomográficos)

Para comprobar la robustez de este método con imágenes reales, se llevaron a cabo una serie de pruebas utilizando un maniquí homologado por la NEMA [6] para la evaluación de la calidad de la imagen. Estas pruebas se desarrollaron con un prototipo SPECT [7] previo basado en la gamma cámara C9177 de Hamamatsu y un montaje mecánico similar al expuesto. Los sinogramas HR obtenidos tras aplicar el algoritmo de super-resolución fueron reconstruidos usando un algoritmo de retroproyección filtrada (FBP) con filtro rampa. En las rodajas y en los perfiles mostrados en la Figura 7 se puede observar de manera cualitativa cierta mejora en la resolución. Incluso, vemos como artefactos de no uniformidad apenas apreciables en la rodaja de baja resolución también han sido realzados.

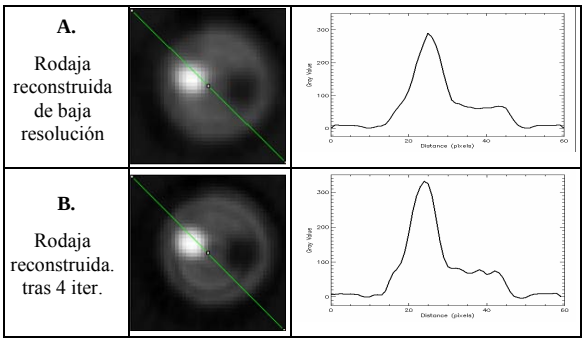


Figura 7. *Rodaja reconstruida tras 4 iteraciones (B) comparada con la correspondiente rodaja de baja resolución (A) En la parte derecha se muestran los perfiles utilizados para calcular la resolución espacial.*

Para poder cuantificar la mejora en la resolución se siguió el siguiente procedimiento: se trazó el mismo perfil en el borde del cilindro 'caliente' para las rodajas de la Figura 7, obteniendo la Función de Respuesta al Borde (ERF – *Edge Response Función*) del sistema. Se ajustó cada ERF a una expresión polinomial, y se derivaron las expresiones resultantes para obtener la Función de Dispersión Lineal (LSF – *Line Spread Function*), cuya anchura a mitad de altura representa la resolución espacial del sistema (Figura 8).

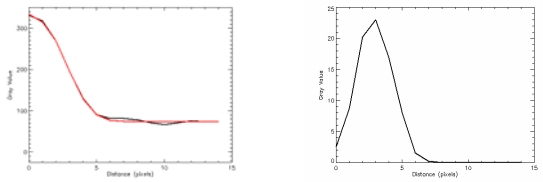


Figura 8*. ERF del sistema para el perfil de la rodaja tras 4 iteraciones mostrado en la Figura 7.B. LSF del sistema resultante, obtenida tras derivar la ERF previa.*

Los valores de resolución espacial obtenidos midiendo la anchura a mitad de altura (FWHM) de las LSF, aparecen en la Tabla 1. Tras 4 iteraciones la resolución presenta una mejora del 15%. El aumento del número de iteraciones no conlleva una mejora significativa en la resolución, ya que tras 50 iteraciones, la resolución continua siendo la misma.

	Sin S-R	4 iteraciones	50 iteraciones
FWHM(mm)	**4.15**	**3.50**	**3.50**

Tabla 1. *Valores de resolución obtenidos en la rodaja del maniquí sin aplicar el algoritmo de super-resolución, después de 4 y de 50 iteraciones.*

4. Discusión y Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran que el algoritmo es capaz de recuperar resolución en imagen SPECT siempre y cuando la SNR esté por encima de un umbral. En estudios con maniquíes y con animales, en el caso cerebral, óseo y/o tumoral, podremos omitir la estimación de movimientos de la escena gracias al diseño del *gantry* implementado. Sin embargo, en estudios cardíacos o de tórax, hay que tener en cuenta que se producen patrones de desplazamiento sub-milimétrico debido a los movimientos internos de los órganos del animal que no se tienen en cuenta en este algoritmo. Para solventar este problema se puede sincronizar la adquisición con los ritmos funcionales involucrados. Asimismo, se debe prestar especial atención a la corrección de artefactos de no uniformidad y por desalineamientos en el *gantry*, para que no se vean realzados en la imagen final de alta resolución.

Referencias

[1] F. Garibaldi, et.al, *"Small Animal Imaging by Single Photon Emission Using Pinhole and Coded Aperture Collimation"*, IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 52, no. 3, pp. 573-579, 2005.

[2] Tsutomu Zeniya, et.al, *"Use of a Compact Pixellated Gamma Camera for Small Animal Pinhole SPECT Imaging"*, Annals of Nuclear Medicine, vol. 20, no. 6, pp. 409-416, 2006.

[3] F. J. Caramelo et al. *"Study of an iterative super-resolution algorithn and its feasibility in high-resolution animal imaging with low-resolution SPECT cameras"*. IEEE Nucl. Sci. Symposium Conference Record, pp. 4452-4456, 2007.

[4] J.A. Kennedy et. al. "*Super-Resolution in PET Imaging*". IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 25, no. 2, pp. 137-147, 2006.

[5] M. Irani, S. Peleg. "*Motion analysis for image enhancement: resolution, occlusion, and transparency"*. J. Vis. Commun. Image Rep., vol.4, no. 4, pp. 324-335, 1993.

[6] *"Performance measurements of gamma cameras"*, Standards Publication, NU-1-2007, National Electrical Manufacturers Association (NEMA), 2007.

[7] E. Lage et al. *"Perfomance evaluation of a New Gamma Imager for Small Animal SPECT Applications"*. IEEE Nucl. Sci. Symposium Conference Record, 2007.

Protocolo de adquisición y reorientación de imágenes de RM orbitarias para realizar estudios morfométricos de la musculatura orbital

V. García-Vázquez[1], S. Reig[1], O. Seijas[2], A. Udías[3], A. Rodríguez-Ruano[1], J. Sánchez-González[1], J. Guzmán de Villoria[4], M. Desco[1]

[1]Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, desco@mce.hggm.es

[2]Instituto Oftálmico. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, olgaseijasleal@telefonica.net

[3]Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad Juan Carlos I, Móstoles, España, angelluis.udias@urjc.es

[4]Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, guzman.hgugm@salud.madrid.org

Resumen

El empleo de imagen por RM ofrece enormes posibilidades para el estudio de las alteraciones óculomotoras y su planificación quirúrgica. Sin embargo, las imágenes de RM no permiten una valoración directa del sistema muscular orbitario ya que los planos de adquisición no son perpendiculares al eje de la órbita. Por este motivo es preciso realizar una reorientación de las imágenes específica para cada sujeto y para cada uno de los dos ojos. En este estudio se presenta un protocolo de reorientación espacial cuyo objetivo es obtener los parámetros biométricos 3D de la musculatura orbitaria. Se ha generalizado el procedimiento de rotación para obtener los ángulos adecuados para cualquier tipo de desviación de la imagen original.

1. Introducción

Las técnicas de imagen por resonancia magnética (*RM*) han permitido establecer que el modelo biomecánico orbitario es más complejo que la visión clásica de la musculatura extraocular, incorporando el concepto de *poleas de los rectos* [1]: estructuras de tejido conectivo, elastina y células de músculo liso, que actúan como puntos funcionales de origen muscular. Según esta hipótesis [2], dichas estructuras serían responsables de la sorprendente estabilidad de los músculos rectos en las distintas posiciones de la mirada. Y por tanto, la alteración de este equilibrio, causaría distintos tipos de patología óculomotora. La imagen por RM permite la localización y estimación de la capacidad contráctil de la musculatura extraocular, y por ello resulta imprescindible para diagnosticar correctamente el patrón específico de disfunción motora. Este diagnóstico avanzado posibilita una planificación quirúrgica idónea y específica para cada sujeto, que en ocasiones puede suponer una modificación importante de la cirugía convencional.

Sin embargo, las imágenes de *RM* orbitaria no permiten sin procesamiento previo, una valoración directa del sistema muscular orbitario ya que los planos de adquisición no son perpendiculares al eje de la órbita. Por este motivo, es necesario realizar una reorientación de las imágenes específica para cada sujeto y para cada uno de los dos ojos. Esta manipulación específica necesita procedimientos que actualmente no están incorporados en las estaciones de trabajo radiológicas.

El objetivo de este trabajo consiste en describir el protocolo de adquisición y procesamiento de las imágenes de *RM* orbitaria que permita obtener los parámetros biométricos 3D de la musculatura orbitaria. El protocolo se ha validado con una muestra de voluntarios sanos y los valores se compararon con los escasos resultados presentes en la literatura.

2. Protocolo

2.1. Adquisición de las imágenes

Para la adquisición de imágenes, se instruye al sujeto para mirar fijamente con uno de los dos ojos a un punto colocado en el techo del túnel de la *RM,* frente a la órbita, mientras se ocluye el otro ojo (de esta forma el ojo no ocluido está en posición primaria). Posteriormente se repite la adquisición para el otro ojo. Por lo tanto, por cada sujeto se obtienen dos imágenes de *RM, una para cada ojo*. Las imágenes de RM se adquieren en un equipo de 1.5T (Intera, Philips), utilizando una secuencia *TFE* ("Turbo Field Echo") 3D potenciada en *T1* sin saturación de grasa y en orientación coronal. Los parámetros de la adquisición son: ángulo de *flip* 30º, tiempo de repetición 32 ms, tiempo de eco 4.6 ms, 60 rodajas, matriz 256x256 y vóxel isométrico de 0.8 mm. Los sujetos no tienen puestas lentes de contacto.

2.2. Procesamiento de las imágenes

Las imágenes *DICOM* adquiridas se cargan en la plataforma *MMWKS* ("Multimodality Workstation") desarrollada por el Laboratorio de Imagen Médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón [1][3] (ver Figura 1). Esta plataforma permite, entre otras funcionalidades, visualizar simultáneamente los cortes sagital, axial y coronal de imágenes 3D almacenadas en diferentes formatos; reformatear (traslación, rotación y escalado espacial en las direcciones x, y, z), segmentar y cuantificar imágenes.

Las posiciones de los músculos orbitarios se obtienen en un plano coronal perpendicular al eje orbitario y 3 mm anterior al punto de unión del nervio óptico con el globo ocular, que corresponde con el de la posición de las poleas orbitales. Como se puede observar en la Figura 1, los planos coronales de la imagen adquirida son oblicuos al eje orbitario (recta que une el ápex del cono orbital con el centro del globo ocular). Por lo tanto, es necesario rotar la imagen de cada ojo alrededor del *eje z* para corregir este ángulo de guiñada (ver Figura 2).

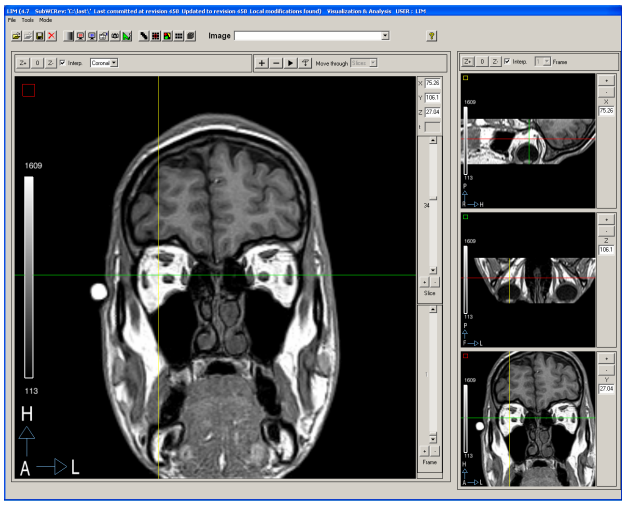


Figura 1. *Visualización triplanar en la plataforma MMKWS de una imagen de RM ocular (OD fijado y OI ocluido). En la izquierda de la pantalla aparece una ampliación de un corte coronal; en la columna derecha y de arriba abajo, corte sagital, axial y coronal. Se sigue la convección radiológica: la izquierda de la pantalla en los planos axial y coronal corresponde a la derecha del sujeto.*

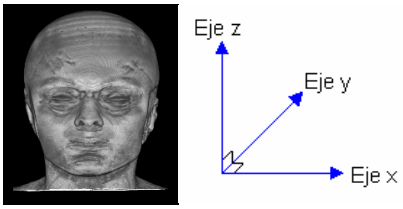


Figura 2. *Sistema de coordenadas 3D de la imagen orbitaria.*

Además de este movimiento, hay que corregir los posibles ángulos de balanceo (rotación alrededor del *eje y*) y cabeceo (rotación alrededor del *eje x*) que presenta el sujeto durante la adquisición (ver Figura 3) en cada una de las imágenes adquiridas.

Es importante resaltar que para cada imagen adquirida (posición primaria del OD, posición primaria del OI) debe repetirse el cálculo de estos tres ángulos, su corrección y la medición de las posiciones del centro del globo ocular y de las poleas.

Cálculo de las rotaciones

Para el ángulo de balanceo, la referencia es el plano inter-hemisférico que debe situarse en la vertical de la imagen.

(a) (b) (c) (d)

Balanceo Cabeceo

Figura 3. *Ángulos de balanceo y de cabeceo que precisan corrección.*

Se elige un punto anterior y superior del plano inter-hemisférico (coordenadas $\{x_1, y_1, z_1\}$), y un punto posterior e inferior del mismo plano (coordenadas $\{x_2, y_2, z_2\}$).El ángulo de balanceo α_y en grados se calcula tras proyectar estos dos puntos en el *plano xz* (corte coronal) con la siguiente expresión (ver Figura 4):

$$\alpha_y = arctg\left(\frac{x_2 - x_1}{z_1 - z_2}\right)\frac{180^o}{\pi}$$

donde *arctg* es la función arcotangente cuyo resultado es en radianes. El ángulo de balanceo puede ser positivo o negativo según el sujeto se encuentre en la posición (a) o en la posición (b) de la Figura 3, respectivamente. Este ángulo se introduce en el campo de rotación del *eje y* de la herramienta de reformateo en la plataforma *MMWKS.*

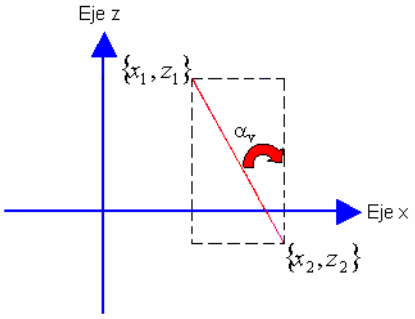


Figura 4. *Proyección de los dos puntos del plano inter-hemisférico en el plano xz. El ángulo α_y puede ser positivo (ejemplo) o negativo.*

Tras corregir el ángulo de balanceo, el ángulo de cabeceo α_x y el ángulo de guiñada α_z se calculan con las proyecciones de otros dos puntos sobre el *plano zy* (corte sagital) y el *plano xy* (corte axial), respectivamente: el ápex del cono orbital (coordenadas $\{x_3, y_3, z_3\}$, Figura 5) y el centro del globo ocular (coordenadas $\{x_4, y_4, z_4\}$, Figura 6).

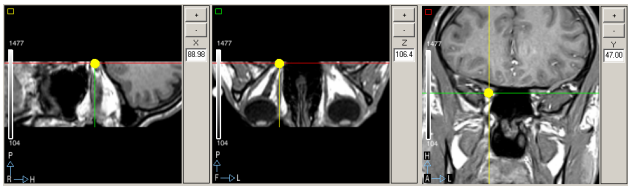


Figura 5. *Ápex del cono orbital $\{x_3, y_3, z_3\}$ (amarillo) en la imagen del OD en posición primaria. De izquierda a derecha: corte sagital, axial y coronal.*

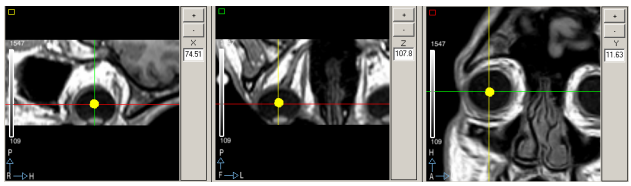


Figura 6. *Centro del globo ocular* $\{x_4, y_4, z_4\}$ *(amarillo) en la imagen del OD en posición primaria. De izquierda a derecha: corte sagital, axial y coronal.*

La expresión del ángulo de cabeceo (ver Figura 7) es la siguiente:

$$\alpha_x = arctg\left(\frac{z_4 - z_3}{y_3 - y_4}\right)\frac{180^\circ}{\pi}$$

siendo negativo o positivo (ver posiciones (c) y (d) de la Figura 3).

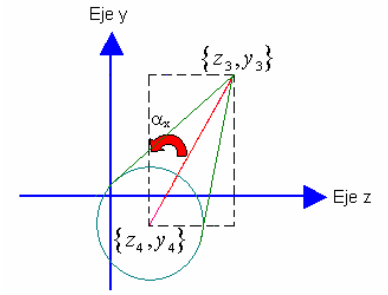


Figura 7. *Proyección del ápex del cono orbital y el centro del globo ocular en el plano zy. El ángulo* α_x *puede ser positivo o negativo (ejemplo).*

La expresión del ángulo de guiñada (coordenadas del ápex del cono orbital $\{x'_3, y'_3, z'_3\}$ y del centro del globo ocular coordenadas $\{x'_4, y'_4, z'_4\}$ para el OI) es la siguiente (ver Figura 8):

$$\alpha_z = arctg\left(\frac{x_4 - x_3}{y_4 - y_3}\right)\frac{180^\circ}{\pi}$$

siendo positivo para el *OD* y negativo para el *OI*.

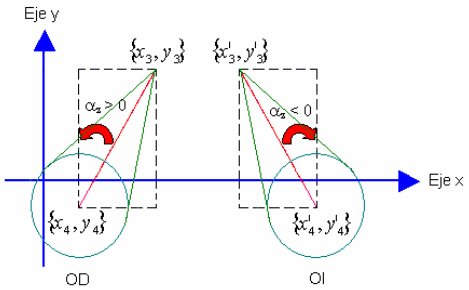


Figura 8. *Proyección del ápex del cono orbital y el centro del globo ocular en el plano xy. El ángulo* α_z *es positivo para el OD y negativo para el OI.*

Los ángulos de cabeceo y de guiñada se introducen, respectivamente, en el campo de rotación del *eje x* y del *eje z* de la herramienta de reformateo en la plataforma *MMWKS*, consiguiendo finalmente que los planos coronales sean perpendiculares al eje orbitario (ver Figura 9).

Localización del centro del globo ocular y de las poleas

El objetivo de este procedimiento es localizar en el plano coronal la posición de los músculos orbitales (recto superior, recto medial, recto inferior y recto lateral) respecto a la posición del centro del globo ocular (origen de coordenadas). Tras localizar la inserción del nervio óptico con el globo ocular mediante los cortes sagital, axial y coronal (coordenadas $\{x_N, y_N, z_N\}$), se selecciona el corte coronal 3mm anterior, que corresponde con el de la posición de las poleas orbitales. Las coordenadas $\{x_N, z_N\}$ coinciden con las del centro del globo ocular. En este plano coronal (ver Figura 9), se localiza el centro de los músculos rectos superior, medial, inferior y lateral (coordenadas $\{x_S, z_S\}$, $\{x_M, z_M\}$, $\{x_I, z_I\}$ y $\{x_L, z_L\}$, respectivamente), posición que coincide con la de las poleas de los rectos. En este paso, la coordenada *y* no debe modificarse.

En el análisis de la musculatura es preciso estudiar independientemente cada ojo, eligiendo el mismo sistema de referencia cuyo origen de coordenadas está situado en el centro del globo ocular, el recto superior arriba, el medial a la derecha, el inferior abajo y el lateral a la izquierda. Las nuevas coordenadas de los rectos (ver Figura 10) se calculan para el *OD* con la siguiente expresión:

$$x'_J = x_J - x_N, \qquad z'_J = z_J - z_N, \qquad J = \{S, M, I, L\}$$

y para el *OI* se utiliza la siguiente expresión:

$$x'_J = x_N - x_J, \qquad z'_J = z_J - z_N, \qquad J = \{S, M, I, L\}$$

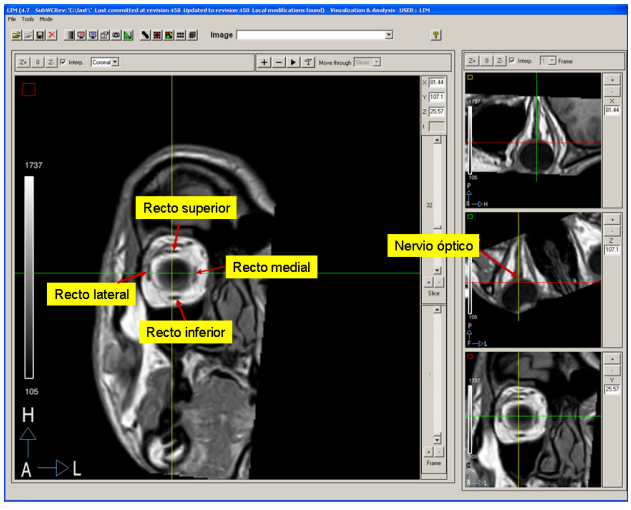
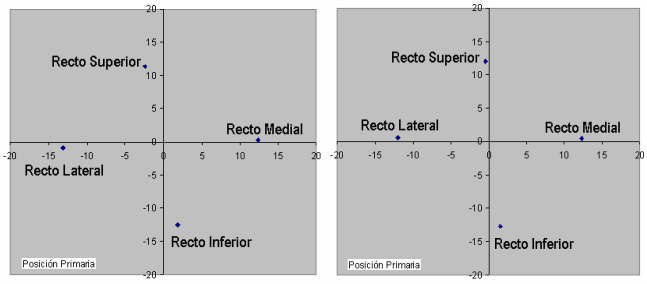


Figura 9. *Imagen orbital después de la reorientación. Esta imagen permite la visualización y localización correcta del nervio óptico y de las posiciones de los músculos rectos (superior, medial, inferior y lateral) en posición primaria.*

En la Figura 10 se ilustra un caso real mostrando la posición de los músculos de cada ojo.



Ojo derecho Ojo izquierdo

Figura 10. *Posición de los cuatro músculos rectos en cada ojo.*

3. Evaluación

Para evaluar el protocolo se ha elegido una muestra de 12 sujetos (24 ojos) con edades comprendidas entre 25 y 50 años (58.3% hombres). Todos los individuos presentan buena visión binocular sin ningún tipo de patología óculomotora. Respecto a defecto refractivo, 9 son emétropes y 3 miopes (6 ojos con equivalente esférico *EE* entre -3 y -7.25, media -5.2).

Para evaluar la validez de este protocolo se comparan los resultados con los obtenidos en [1].

4. Resultados

En la Tabla 1 se comparan los resultados obtenidos y los de la referencia. Como se puede observar, en ambos casos, se han obtenido valores similares de las coordenadas de los músculos rectos con una variabilidad del orden del tamaño del vóxel.

	Recto Superior	Recto Medial	Recto Inferior	Recto Lateral
X	-0.9 ± 1.0	12.0 ± 0.5	1.6 ± 0.5	-12.2 ± 0.5
X (R)	-1.4 ± 0.3	12.1 ± 0.4	1.7 ± 0.6	-11.7 ± 0.3
Z	11.4 ± 0.5	-0.7 ± 0.5	-13.0 ± 0.5	-1.2 ± 1.0
Z (R)	12.3 ± 0.5	0.1 ± 0.7	-12.3 ± 0.5	-0.8 ± 0.4

Tabla 1. *Localización de los músculos orbitales respecto al centro del globo ocular en mm (media ± desviación típica). Referencia (R).*

5. Conclusiones

Se ha diseñado un protocolo para describir la posición de la musculatura y cuantificar la geometría del sistema orbitario de cada ojo en la posición de la mirada seleccionada, con el que se resuelven las dificultades técnicas que hacían inviable dicho análisis en las imágenes RM orbitarias. Los algoritmos diseñados para calcular los ángulos de rotación se han generalizado para obtener la posición correcta del ojo independientemente del signo o la magnitud de los ángulos de cabeceo, balanceo o guiñada de la imagen *RM* original.

El protocolo desarrollado está utilizándose en el servicio de estrabismo del Instituto Oftálmico del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en pacientes con estrabismo restrictivo por miopía magna. En estos pacientes existe una tendencia de evolución a la endotropía (desviación hacia dentro) e hipotropía (desviación hacia fuera), llegando en algunos casos al cuadro conocido como *estrabismo fijo*, que produce en numerosas ocasiones diplopía (visión doble). En estos pacientes, la imagen de *RM* muestra un crecimiento axial progresivo del globo lo que produce un desplazamiento a nivel de la polea del músculo recto lateral hacia inferior y del recto superior hacia nasal, del tal modo que el ángulo existente entre estos dos músculos pasaría de ser aproximadamente 90º a convertirse en obtuso. La realización de una RM previa permite elaborar la planificación quirúrgica más adecuada para cada caso.

Se han obtenido resultados consistentes con lo esperado para sujetos sanos sobre la posición de los músculos rectos relativas al centro del globo ocular, pudiéndose utilizar estos datos como un patrón de referencia normal.

El empleo de técnicas de imagen de RM como apoyo al diagnóstico y tratamiento de patologías óculomotoras es de enorme interés, sin embargo no existen herramientas que realicen las funciones que se describen en este trabajo. Por otro lado, existen múltiples patologías óculomotoras que podrían beneficiarse de la información detallada del sistema muscular orbitario.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los siguientes proyectos: CIBER CB06/01/0079 (Ministerio de Sanidad y Consumo), CDTEAM Programa CÉNIT (Ministerio de Industria), FIS PI052271 (Ministerio de Sanidad y Consumo).

Referencias

[1] Clark RA, Miller JM, Demer JL. Location and stability of rectus muscle pulleys. Muscle paths as a function of gaze. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1997, vol 38(1), pp 227-240.

[2] Jampel RS, Shi DX. Evidence against mobile pulleys on the rectus muscles and inferior oblique muscle: central nervous system controls ocular kinematics. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 2006, vol 43, pp 289-295.

[3] Desco M, Pascau J, Reig S, Gispert JD, Santos A, Benito C, Molina V, García-Barreno P. Multimodality image quantification using Tailarach Grid. *Proceedings of SPIE Medical Imaging: Image Processing*, San Diego, 2001, Editores Sonka M & Hanson KM, vol 4322, pp 1385-1392.

Técnicas para el renderizado de volúmenes de Resonancia Magnética del Tensor de Difusión

L. Cordero Grande, S. Merino Caviedes, M. Baizán Iglesias,
P. Casaseca de la Higuera, M. Martín Fernández

Laboratorio de Procesado de Imagen, Universidad de Valladolid, Valladolid, España,
{lcorgra,smercav,mbaiigl,casaseca,marcma}@lpi.tel.uva.es

Resumen

Se presenta un prototipo para la renderización superficial y volumétrica de imágenes de Resonancia Magnética del Tensor de Difusión. El trabajo incorpora un conjunto novedoso de técnicas para la visualización de estas imágenes en relación a las herramientas presentes en la literatura. En particular, se desarrollan funcionalidades para el renderizado de mapas baricéntricos, los cuales permiten una representación compacta y concisa del tipo de anisotropía del tensor. Se aportan resultados comparativos sobre las distintas opciones de diseño de funciones de transferencia de opacidad y color que permite el módulo desarrollado, las cuales, en su conjunto, permiten seleccionar la visualización de distintas características del campo tensorial de difusión.

1. Introducción

La Imagen de Resonancia Magnética del Tensor de Difusión (DT-MRI) es una modalidad de imagen médica relativamente reciente que permite estimar la difusión de las moléculas de agua en las diferentes direcciones del espacio, lo cual proporciona información acerca de la estructura interna de los tejidos imposible de obtener mediante otras modalidades [1]. Esto ha encontrado aplicación en neurología y neurocirugía [2]. La principal razón para ello es que la sustancia blanca está compuesta de haces de fibras nerviosas cuyo estudio (tractografía) *in vivo* sólo se puede realizar mediante DT-MRI.

La complejidad de estas imágenes hace necesarias aplicaciones informáticas para su procesado y visualización. De entre las disponibles de forma gratuita cabe destacar el *3D Slicer* [3] y el *MedINRIA* [4]. *3D Slicer* es un entorno software muy extenso orientado al procesado y visualización de imagen médica, dentro del cual existe un módulo dedicado a DT-MRI. *MedINRIA* es una aplicación más reciente, dentro de la cual los módulos *DTITrack* y *TensorViewer* están dedicados a DT-MRI. Ambas aplicaciones permiten calcular varios índices de anisotropía [5] así como tractografías. Emplean como técnicas de visualización vistas 2D ortogonales (*slices*) para los volúmenes escalares, glifos para los tensores y *streamlines*, tubos o *hyperstreamlines* para la representación de tractos [6]. *MedINRIA* también ofrece la posibilidad de obtener medidas cuantitativas de haces de tractos por medio de histogramas, opción ausente en el módulo *DTMRI* de *3D Slicer*. Sin embargo, no implementan las técnicas de renderizado de superficies y volúmenes adaptadas a DT-MRI que existen en la literatura [7, 8].

Se ha implementado un módulo para *3D Slicer* con dos objetivos. Por un lado, la ampliación del módulo *DTMRI* existente. Así para la visualización de tractos se incluyen funcionalidades como el cálculo de histogramas, la discriminación de aquéllos sin interés fisiológico y su renderizado óptimo, mientras que en relación al preprocesado de las imágenes se incluye un método interactivo para la supresión del craneo o *skull stripping*. Por otro, la inclusión de nuevas técnicas de renderizado de superficie y volumen, fundamentalmente para la visualización de métricas de forma, como las derivadas de los mapas baricéntricos, que permiten distinguir zonas con distintos tipos de anisotropía en el tensor. Estas representaciones se pueden superponer o fundir con las tractografías. Este documento se centra en el análisis comparativo de distintas técnicas de renderizado de superficies y volúmenes en este escenario.

En la Sección 2 se describen brevemente los fundamentos teóricos en los que se basa el módulo realizado mientras que en la Sección 3 se presentan detalles concretos sobre su implementación. En la Sección 4 se justifican visualmente las mejoras obtenidas con las técnicas de renderizado desarrolladas, y finalmente en la Sección 5 se concretan sus posibilidades futuras así como sus limitaciones.

2. Descripción teórica

La visualización de un array tridimensional de datos se puede llevar a cabo a través de técnicas de renderizado de superficies o de volúmenes. Cuando se emplean superficies, se asume que los datos pueden ser modelados mediante una representación poligonal la cual se suele conseguir mediante la creación de isosuperficies que conectan los puntos del volumen de datos que comparten un mismo valor o propiedad [9]. Existe un problema inherente a la definición del umbral asociado a este valor o propiedad que consiste en la generación de falsos positivos (superficies espurias) y falsos negativos (agujeros). Además, en ocasiones, el objeto que se pretende representar no posee

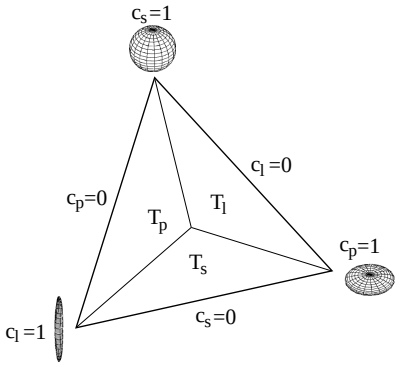


Figura 1. *Distribución de c_l, c_p y c_s en coordenadas baricéntricas. Obsérvese la correspondencia entre vértices y triángulos para la obtención del color por integración de la opacidad.*

unos límites definidos, y su modelado mediante superficies no es adecuado. Para evitar estos inconvenientes se utilizan las técnicas de renderizado de volúmenes, con las que se obtiene una visualización directa del volumen de datos, sin precisar de ninguna primitiva geométrica intermedia [10]. A través de la construcción de funciones de transferencia de color y opacidad, se consiguen crear imágenes que representan adecuadamente la estructura y contornos del objeto a modelar.

Los tensores que caracterizan la difusión están asociados a una matriz 3×3 semidefinida positiva y por tanto con seis grados de libertad y autovalores $\lambda_1 \geqslant \lambda_2 \geqslant \lambda_3 \geqslant 0$. Los mapas baricéntricos se basan en la reducción de la información presente en el tensor a tres coeficientes escalares (lineal, planar y esférico) que conservan la información relativa a los grados de libertad correspondientes al nivel y tipo de anisotropía del tensor y son rotacionalmente invariantes:

$$\begin{aligned} c_l &= \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \\ c_p &= \frac{2(\lambda_2 - \lambda_3)}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \\ c_s &= \frac{3\lambda_3}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \end{aligned} \qquad (1)$$

donde $0 \leqslant c_l, c_p, c_s \leqslant 1$ y $c_l + c_p + c_s = 1$, por lo que resulta adecuado representarlos en relación a un sistema de coordenadas baricéntrico, según se muestra en la Fig. 1. De acuerdo a esta representación, en los vértices del triángulo se sitúan los valores máximos de cada coeficiente, y asociados a estos valores aparecen las tres formas principales del tensor cuando predomina uno de los coeficientes. A partir de estos datos escalares y mediante la aplicación de las técnicas de renderizado de superficies o volúmenes, se pueden visualizar, en base a su tipo y grado de anisotropía, zonas del encéfalo que sean de interés y ocultar las que no lo sean. Esto se consigue definiendo las funciones de transferencia de opacidad en el dominio baricéntrico. Asimismo se les pueden asociar funciones de transferencia de color, que permiten observar diferentes matices en la anisotropía de las zonas visualizadas [7].

3. Detalles de implementación

Los objetivos que persigue nuestro método de visualización pueden desglosarse en los siguientes puntos:

- Proporcionar una batería de funciones de transferencia que permitan la visualización interactiva de distintas características geométricas del campo tensorial tanto en el caso del renderizado de superficies como en el volumétrico.
- Generar procedimientos de visualización estandarizados que faciliten la interpretación de las imágenes renderizadas.
- Permitir la hibridación de distintos procedimientos de visualización.

El grueso de la implementación se descompone en dos apartados. Uno referente a la integración de distintos métodos de visualización y otro referente a la construcción de las funciones de transferencia de color y opacidad.

3.1. Integración de métodos de visualización

El módulo se apoya en el paquete de desarrollo VTK [11]. Así, para el renderizado de superficies se ha utilizado el algoritmo *marching cubes* [12] permitiéndose la selección de distintos umbrales simultáneos para c_l, c_p y c_s. Las superficies se obtienen a partir del volumen original o bien a partir del suavizado Gaussiano de las mismas. Al resultado se le puede aplicar un suavizado Laplaciano. El usuario puede configurar los parámetros para cada uno de estos filtros. Además se pueden seleccionar distintos planos limitantes del volumen de datos para localizar la visualización. Dichas superficies pueden colorearse mediante un único color identificativo del coeficiente sobre el que se realiza el corte (respectivamente rojo, verde y azul) o bien mediante las funciones de transferencia de color que se detallan en la Sección 3.2. Las superficies generadas pueden combinarse con los tractos obtenidos mediante el módulo *DTMRI* (a partir de la selección de una determinada opacidad para las mismas) o bien usarse como límites de las regiones semilla usadas para el cálculo de los tractos.

Para el renderizado de volúmenes se utiliza el método *ray casting*. También se permite un suavizado Gaussiano previo de las imágenes y el establecimiento de planos limitantes. Las funciones de transferencia de opacidad se construyen a partir de los coeficientes de forma del tensor, mientras que las funciones de transferencia de color pueden contruirse, o bien a partir de estos coeficientes, o bien a partir de la orientación del tensor. El renderizado de volúmenes puede combinarse con el de superficies para obtener una representación más clara de la geometría de la distribución de los coeficientes de forma del tensor.

3.2. Funciones de transferencia

Las funciones de transferencia de opacidad están basadas en las que se presentan en [7]. Se permite su inversión para seleccionar alternativamente zonas correspondientes a valores altos o bajos de un determinado coeficiente. Además, de manera novedosa, se permite la combinación de las funciones definidas para cada uno de los coeficientes. Se tiene

que si o_i, con $i = \{1, 2, 3\}$ representa el valor de opacidad asociado a cada coeficiente, definido mediante

$$o_i = \begin{cases} 0 & \text{si } c_i < c^i_{inf} \\ o^i_{max} \dfrac{c_i - c^i_{inf}}{c^i_{sup} - c^i_{inf}} & \text{si } c^i_{inf} \leq c_i < c^i_{sup} \\ o^i_{max} & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (2)$$

entonces $o = \max_i o_i$. La opacidad máxima o^i_{max} y los rangos de opacidad $[c^i_{inf}, c^i_{sup}]$ pueden ser seleccionados por el usuario.

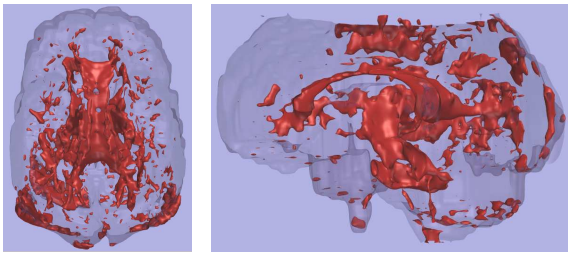
En cuanto a las funciones de transferencia de color, existen varias posibilidades.

- Función básica. Se trata de asociar directamente el valor de los coeficientes de forma al color RGB.
- Función de color por opacidad. Se ha desarrollado con el objetivo de optimizar el rango de colores visualizados ya que la función básica puede asociar un amplio rango de la gama de colores a valores de los coeficientes cuya opacidad es baja y que por tanto no van a ser visualizados. Para su cómputo se ha de tener en cuenta que el valor de una determinada componente baricéntrica de un punto del triángulo se corresponde con la relación entre la superficie del triángulo formado al unir dicho punto con los vértices opuestos a aquél para el que dicha componente vale 1 (véase Fig. 1) y la superficie del triángulo original. El mapeo de color por opacidad integra la función de opacidad a lo largo de los triángulos formados de esta manera y asigna las componentes según la relación entre los resultados correspondientes a cada componente y el correspondiente al triángulo completo.
- Función potencia. Se trata de mapear los coeficientes mediante $c'_i = (c_i)^\beta$, con $\beta \geq 0$. El color RGB se obtiene a partir de la renormalización de los coeficientes mapeados. Esto produce mapas de color tendentes hacia el gris cuando $\beta < 1$ o de colores puros cuando $\beta > 1$, lo que permite obtener renderizados con distinta complejidad y matices.

Finalmente, se debe comentar que el mapeo de colores en la versión de VTK empleada (4.2) presenta el problema de que se deben asignar los colores según una función vectorial de una variable, por lo que ha sido necesario codificar los coeficientes baricéntricos, que poseen dos grados de libertad, en una variable unidimensional. Esto introduce una limitación en la implementación concreta del *ray casting*, ya que es necesario clasificar en colores los coeficientes antes de interpolar los resultados, por lo que en ocasiones la visualización puede tener un aspecto excesivamente granular. Esta limitación ha sido subsanada en versiones más recientes de VTK (5.0).

4. Resultados obtenidos

Los experimentos se han llevado a cabo empleando el volumen DT-MRI de acceso público disponible en [13], adquirido con un factor b de 1000 $s \cdot mm^{-2}$, una imagen base y seis gradientes. Su tamaño de voxel es $0.86 \times 0.86 \times 3\,\text{mm}^3$ y sus dimensiones son $256 \times 256 \times 47$.



(a) (b)

Figura 2. *Renderizado de las superficies. (a) Perspectiva axial. (b) Perspectiva sagital.*

4.1. Renderizado de superficies

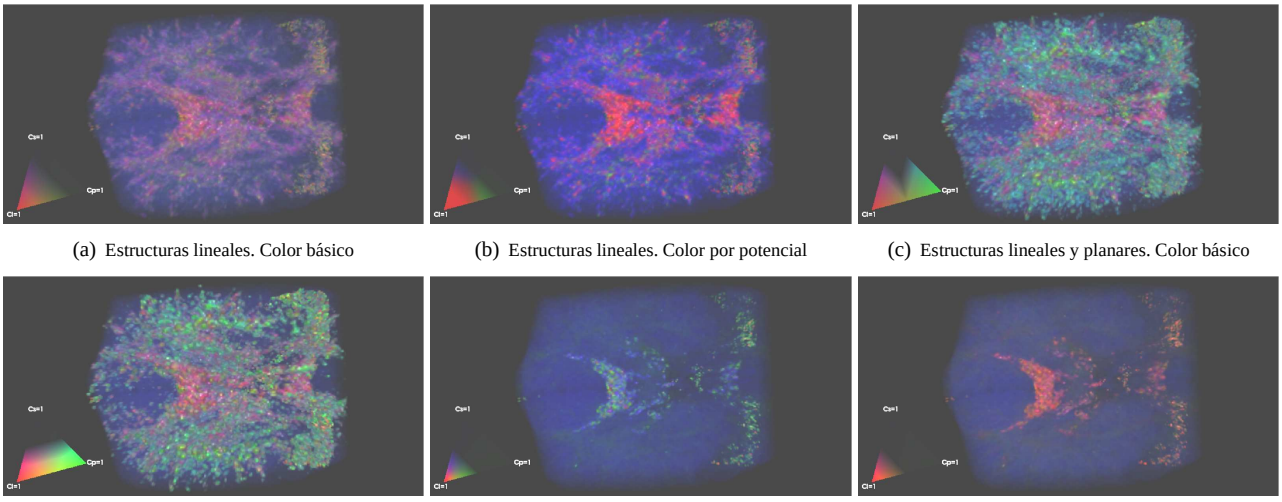
En la Fig. 2 se puede observar una renderización de dicho volumen empleando los isovalores $c_l = 0.28$ y $c_s = 0.2$, con opacidades respectivas $o_l = 1$ y $o_s = 0.25$, desde un punto de vista axial (Fig. 2(a)) y sagital (Fig. 2(b)). La desviación estándar del filtro Gaussiano es de $(2, 2, 0.7)$. Se realizan 10 iteraciones del filtro Laplaciano con un factor de relajación de 0.3. Se puede comprobar cómo la isosuperficie $c_l = 0.28$ captura la estructura del cuerpo calloso, dado que ésta es una zona de anisotropía lineal muy alta. La isosuperficie $c_s = 0.2$ captura la corteza cerebral, por lo que se le asigna un nivel bajo de opacidad para poder apreciar las estructuras internas. Esta isosuperficie sirve de referencia anatómica para el cuerpo calloso.

4.2. Renderizado volumétrico

El renderizado volumétrico es altamente configurable por parte del usuario. En la Fig. 3 podemos observar una comparativa de algunos de los factores que influyen en la visualización. En primer lugar se compara el renderizado con función de color básica (Fig. 3(a)) en relación a la función de transferencia potencia (Fig. 3(b)). Se puede observar que en el segundo caso se discrimina claramente entre zonas en que predomina la anisotropía lineal y zonas en que predomina la planar y esférica, siendo cada una de las regiones obtenidas de un color más homogéneo, mientras que en el primer caso existe una transición más suave de colores entre las distintas zonas. En las Fig. 3(c) y 3(d) se aprecian dos mecanismos para observar las zonas de anisotropía lineal y planar. Los resultados del primero de ellos presentan una mayor continuidad de colores siendo menos ruidosos. Finalmente, en las Fig. 3(e) y 3(f) se observa la utilidad del color por opacidad en determinados escenarios. En este caso se pueden apreciar diferentes matices de color manteniendo la forma de los elementos visualizados. Así, por ejemplo, se sugiere que la parte posterior de la zona del cuerpo calloso observada tiene una mayor tendencia hacia la anisotropía planar, mientras que la anterior tiende a ser más esférica.

5. Conclusiones y discusión

La batería de procedimientos implementada en nuestro prototipo permite una visualización concisa y flexible de las características de forma de un campo tensorial. Además, se permite la combinación de este esquema de



(a) Estructuras lineales. Color básico (b) Estructuras lineales. Color por potencial (c) Estructuras lineales y planares. Color básico

(d) Supresión de estructuras esféricas. Color básico (e) Estructuras lineales extremas. Color por opacidad (f) Estructuras lineales extremas. Color básico

Figura 3. *Renderizado volumétrico.*

visualización con otros procedimientos existentes en la literatura, ya que los mapas baricéntricos por si solos pueden obviar características relevantes del tensor, principalmente las relacionadas con su direccionalidad. Las contribuciones en relación a funciones de transferencia de opacidad específicas para DT-MRI han ofrecido resultados visualmente atractivos. Asimismo, las funciones de transferencia de color dependientes de la opacidad, cuyo ámbito de aplicación no se restringe a DT-MRI, permiten apreciar con más claridad los matices de color de las imágenes renderizadas.

Por otro lado, está por comprobar el interés de esta herramienta en la práctica clínica. En particular, la utilidad de renderizado de superficies puede permitir una selección interactiva de regiones semilla en volumen, lo que puede resultar tedioso si el médico tiene que marcar cada uno de los slices en la región de interés. Además la estandarización de los métodos de visualización, sin ir en detrimento de su flexibilidad, pueden permitir un aprendizaje rápido del manejo y la interpretación de los resultados de la herramienta.

Finalmente, respecto al trabajo de desarrollo de funciones de transferencia, se están investigando métodos para construir funciones de opacidad adaptadas al volumen de trabajo. La idea consiste en realizar una ecualización del histograma de las componentes baricéntricas de la imagen seguido de funciones de transferencia de opacidad que permiten visualizar los casos extremos de anisotropía, que se corresponden a las regiones en las que la indeterminación en la forma del tensor se hace menor.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos PI-041483 (Fondo de Investigaciones Sanitarias), TEC2007-67073/TCM (Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología), VA026A07 y VA027A07 (Junta de Castilla y León).

Referencias

[1] Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis — a technical review. *NMR in Biomedicine*, vol. 15, sup 7-8, 2002, pp 456–467.

[2] Sundgren PC, Dong Q, Gómez-Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology*, vol. 46, 2004, pp 339–350.

[3] 3D Slicer. Medical Visualization and Processing Environment for Research. `www.slicer.org`. (Consultada: Junio 2008).

[4] MedINRIA. Asclepios Research Project. `http://www-sop.inria.fr/asclepios/software/MedINRIA/`. (Consultada: Junio 2008).

[5] Kingsley PB. Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics: Part II. Anisotropy, Diffusion-Weighting Factors, and Gradient Encoding Schemes. *Concepts in Magnetic Resonance, Part A*, vol. 28A, sup 2, 2006, pp 123–154.

[6] Vilanova A, Zhang S, Kindlmann G, Laidlaw D. Visualization and Processing of Tensor Fields. *Diffusion Tensor Imaging. An Introduction to Visualization of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications, Chapter II*, 2005.

[7] Kindlmann G, Weinstein D, Hart D. Strategies for Direct Volume Rendering of Diffusion Tensor Fields. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, vol 6, sup 2, 2000, pp 124–138.

[8] Sigfridsson A, San José Estépar R, Wigstrom L, Alberola López C, Westin CF. Diffusion tensor visualization using random field correlation and volume rendering. *Proceedings of the NeuroImaging Workshop, EUROCAST*, Las Palmas de Gran Canaria, 2003, pp 41–45.

[9] Roberts JC. An overview of rendering from volume data – including surface and volume rendering. *University of Kent, Computing Laboratory, Tech. Report 13-93**, 1993.

[10] Hansen ChD, Johnson ChR. The Visualization Handbook. Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005.

[11] The Visualization Toolkit. `www.vtk.org`. (Consultada: Junio 2008).

[12] Lorensen WE, Cline HE. Marching cubes: a high resolution 3D surface construction algorithm. *Computer Graphics*, vol 21, sup 3, 1987, pp 163–169.

[13] DTI sample data set. `http://www.na-mic.org/Wiki/images/2/2d/SlicerSampleDTI.zip`. (Consultada: Junio 2008).

Automatic 3D Registration Method to Follow-Up Pulmonary Tumours

José Silvestre Silva[1,2], João Cancela[1], Luísa Teixeira[3]

[1]Departamento de Física, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Portugal

[2]Centro de Instrumentação, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Portugal

[3]Clínica Universitária de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

jsilva@ci.uc.pt, joao-cancela@iol.pt, radhuc@huc.min-saude.pt

Abstract

Modern CT scanners provide detailed morphological information of pulmonary structures, with great importance to the diagnostic and follow-up in oncological applications. When a patient is submitted to several CT exams during a period of time, these exams need an appropriate registration to quantify or visualize the tumour's evolution. In this paper, we propose a new method for an automatic 3D intra-patient registration of thoracic CT exams. Our method starts by a coarsely aligment of the exams. Then, a 3D registration is performed using all voxels from a downsample of the original 3D images. The performance of our method is computed using several figures of merit and compared with other registration methods based on optimization algorithms. Our results with several cases of intra-patient, intra-modality registration show that this method provides an accurate registration which is needed for the quantitative tracking of lesions and the development of image fusion strategies that may effectively assist the follow-up process.

1. Introduction

The increasing number of slices in present CT (Computed Tomography) scanners offers more diagnostic options and a better diagnostic quality. Consequently, the large number of slices will also increase the time needed for data reading by the radiologist [1]. The image registration is used in several clinical scenarios. For instance, consider two images taken of a patient using different medical modalities or comparing two CT exams from a patient, for example, one acquired three months ago and the other acquired today, and identify the differences between the two images in a follow-up study of an oncological patient. Although this identification can be done by the radiologist, there is always the possibility that small, but essential, features could be missed. The registration is needed to extract important and quantitative information, such as, how much a tumour's volume has changed [2].

There is some work done in this area. Volumetric warping and registration of CT lung volumes have been investigated by Li [3], whose approach uses point correspondence of landmarks that are expanded over the entire volume by means of an iterative method. Although this method has shown good results for mapping lung deformation due to respiration, it requires the manual registration of landmarks as the initial step in the registration process. Boldea [4] investigated the deformable registration methods for a breath-hold reproducibility study in radiotherapy, analysing internal lung residual motion between several 3D CT scans taken from the same patient, at the same level of the breathing cycle. West [5] examined the problem of deformable registration of the abdomen and was interested in modelling respiratory motion of abdominal organs, because the deformation of the lungs during the respiratory cycle can lead to the movement of others organs (liver, kidney, etc.); he used twenty-one landmarks selected manually.

Tang [6] presented an automatic and accurate technique for 3D registration of SPECT and CT, which allowed the attenuation correction of SPECT images and the fusion of the anatomic details from CT and the functional information from SPECT. Hong [7] developed a fast and robust registration method for accurately imaging lung perfusion and efficiently detecting pulmonary embolism in pre- and post-contrast images of CT angiography. Chen [8] presented a 3D-2D image registration algorithm for pre-treatment validation in radiotherapy, but this method did not allow for an initial displacement of the patient for more than 20 mm.

Xu [9] presented a methodology to reconstruct a 4D lung image from a set of 2D CT scans and a reference CT volume, using a deformable registration. Rodeski [10] proposed a method for 3D registration of lung surfaces to determine the scaling parameter, using two different features to compute this value: the first method used lung surfaces and the second lung volumes. Matsopoulos [11] proposed an automatic elastic registration scheme applied on thoracic CT exams of patients diagnosed with non-small cell lung cancer.

In the present paper, we propose a methodology for the automatic 3D registration of CT exams from the thoracic region. We compare the results of the described methodology with several methods, and study their performance analysing the processing time and the similarity metric values. We also studied the behaviour of several similarity metrics in the presence of pulmonary tumours with different sizes.

2. Method

The method for 3D pulmonary registration of CT exams consists of three steps; the first is segmenting the lungs in the pre-processing stage. In the second, the centers of mass of the two 3D CT exams are computed, allowing a preliminary alignment of the CT exams. Finally, using a downsample of the original image, the registration is performed using each transformation independently. For comparison purposes, we implemented a traditional (non-optimized) registration method and also two optimized methods.

2.1. Preliminary tasks

As the noise can contribute negatively to the lung's segmentation, before any processing, the noise is attenuated using a median filter. To identify the pulmonary region, a threshold is applied (empirically defined, after the analysis of several histogram images from thoracic CT exams) of -300 HU to the thoracic region, followed by a morphological filling from the four vertices of the 2D image, which results in a binary image corresponding to the pulmonary region. Then, all binary slices are joined to create one 3D pulmonary image.

2.2. Three Dimensional Registration

Registry can be understood as the determination of spatial alignment between images. Its application includes: combining images of the same subject from different modalities, aligning temporal sequences of images to compensate for the subject's movement between scans and image guidance during interventions [12]. For the present method, we consider affine transformations, as the only relevant transformation [1].

In traditional 3D registration methods, all translations are iteratively searched, and for each translation all rotations are searched, and so on; processing a 3D image becomes a very lengthy process. In order to overcome this limitation, we propose a registration method that sequentially performs each transformation.

To increase the speed of our method, we start by computing the width of the CT exam and use 1/8 of the width as the step for searching the best translation, over the *x*, *y* and *z* axis in a range from -¼ of the exam width, to +¼ of the exam width. After searching for these axes, the best value is found comparing all values computed for correlation metric. The best translation is identified and using this value as the starting point, a new search is performed in a range from -1/8 of the exam width, to +1/8 of the exam width centered at the starting point, using a step of 1/16 of the exam width, which is half of the previous used step. This procedure is repeated until the step reaches the unit.

Then we search for the best rotation, following a similar procedure used for translation. Holding the translation best value found, we search for the best rotation, along the 3 rotation axis, in a range of [15º; +15º] with a step of 7.5º. After identifying the best rotation, we use this value as the starting point and search for a new best value in a range of ± 7.5º, centered at the starting point, with a step of 7.5º/2. This procedure is repeated until the rotation step reaches the value of one degree. Similar procedures are used for scale, using a range of 1±0.14 with a step of 0.07 and for shear in a range of ±0.14 with a step of 0.07.

2.3. Similarity Criteria

To quantify the differences between the original image and the image under analysis, we used several similarity metrics, also known as figures of merit. Each metric has its optimum value, for which the two images are completely coincident; the closer the value is from the optimum value, the more "perfect" is the registry. We used several metrics: Sum of the Absolute Differences (SAD), correlation (R), joint entropy (H) and mutual information (MI) [13].

2.4. Optimized methods for comparison

To compute the performance of the proposed method, we implemented two methods, using the Patter Search algorithm and the Simplex algorithm. The Pattern Search algorithm is a direct search method and uses the function from a prearranged pattern of points fixed around the current best point, using shifts that guarantee determined minimal conditions in order to ensure the strong performance of the method. This process is repeated with the pattern centered on the new best point whenever certain minimal conditions are ensured. In other words, the reduction of the size of the pattern occurs and the function is sampled once again. The goal of the Pattern Search is sampled at set points which are broader than in the Simplex-based methods [14] [15].

The Nelder-Mead Simplex algorithm is also a direct search method for multidimensional unconstrained minimization. Without any derivative information, a scalar-valued nonlinear function of *n* real variables using only function values is minimized. The Nelder-Mead algorithm preserves at each stage a nondegenerate simplex, a volume different from zero in *n* dimensions which is the convex surface of *n + 1* vertices. This method starts with a simplex, specified by its *n + 1* vertices and the related function values for each iteration. At least one test point is calculated, as well as their function values, and the iteration ends with the levels sets delimited [16].

3. Results and Discussion

We begin by presenting the results achieved by each method, which include the correlation values, processing time and number of iterations executed. We used an arbitrary exam and performed the registration of this exam with the same exam after misaligned it with random translations, rotations, scale and shearing.

In a second step we create an artificial tumour of random size (between 10 mm and 50 mm) and inserted it in the interior of the lung. Thirdly, we tested our method with exams from 5 patients, with various downsample resolutions. All CT exams have about 100 sections, with 512×512 pixels, a resolution (voxel dimensions) of 0.781 × 0.781 × 5mm^3.

3.1. Comparing methods

The results of several 3D registration methods are compared, performing the registration of an exam with itself after random misalignment. All results shown in the following tables were computed on a portable computer with Mobile Intel CPU 1.73 GHz, 1.48 GB RAM, using Matlab. The random transformation, selected by the computer, for data in table 1, was: translation by 1 or 2 pixels in each axis, rotation by -1 or -2 degrees, scaled by a factor of 1.01 and sheared by a factor of -0.01.

Method:	Traditional	Our Method	Pattern Search	Simplex
Initial Correlation	0.861	0.861	0.861	0.861
Correlation after pre-processing	0.878	0.878	0.878	0.878
Final Correlation	---	0.967	0.993	0.881
Processing Time	>24 hrs	83 min	24 hrs	58 min
Number of Iterations	21870	234	9607	156

Table 1. *Registration of an exam from patient A, downsampled by a factor of 4 (to the resolution of 128 × 128 × n), with itself after random transformations.*

Observing the processing time for an exam downsampled by a factor of four (table 1), we see that the traditional method and Pattern Search method take too long (24h or more). The Simplex method achieves the best time, however its final correlation between two images are worse than the value achieved by our method, which suggests that our method is one of the best in comparison with the other three methods.

For an exam downsampled by a factor of eight, and using the similar input conditions (random values used: mean translation of 8 pixels, rotation between 1 and 2 pixels, scaling 1.03 and shearing 0.01), the processing time of our method is equal or less than any method (see table 2), which suggests that our method is faster than 3D registration techniques, even when these methods use optimization algorithms.

Method:	Our Method	Pattern Search	Simplex
Initial Correlation	0.422	0.422	0.422
Correlation after pre-processing	0.498	0.498	0.498
Final Correlation	0.876	0.888	0.523
Processing Time	17 min	157 min	22 min
Number of Iterations	234	2331	198

Table 2. *Registration of an exam from patient B, downsampled by a factor of 8 (to the resolution of 64 × 64 × n), with itself after random transformations.*

We also apply this methodology to other exams, with other random transformations. The results are coherent with the previous comments, suggesting that our method is better than other methods described in this paper.

3.2. Exams with pulmonary tumours

As several exams available to us did not have pulmonary tumours, and to study the behaviour of registration methods in the presence of lung tumours, we inserted in the pulmonary region, an artificial tumour spherically shaped with random size between 10 mm and 50 mm. The registry was performed between 3D CT exams with and without a tumour; some of our results are presented in tables 3 and 4.

We used the same methodology described previously: the exams were downsampled to reduce the computational time and a random transformation (includes translation rotation, scale and shear) was applied to the exam. The similarity metrics used in these tables (SAD, R, H and MI) are described in previous chapter.

Several tables were produced for several downsampled exam resolutions, with various tumour sizes, and for exams from different patients. Here, we have selected the most representative results.

Similarity Metric:	SAD	R	H	MI
Initial	0.118	0.593	0.0232	0.0404
After pre-processing	0.069	0.766	0.0229	0.0407
Our method	0.035	0.900	0.0226	0.0411
Pattern Search	0.004	0.988	0.0223	0.0414
Ideal / Reference	0.001	0.998	0.0222	0.0415

Table 3. *Two registration methods using an exam from patient A, downsampled 16 times (to the resolution of 32 × 32 × n), with an artificial tumor with size of 35 mm.*

The data shown in table 3 was used to produce the graphic in figure 1, which corresponds to the percentage of variation of each metric, computed using the following expression:

$$\%\,\text{variation} = \frac{After\ PP - Final}{After\ PP - Ideal} \times 100$$

where the *Final* is the final value of the metric, *After PP* is the value after pre-processing and *Ideal* is the best value that could be achieved.

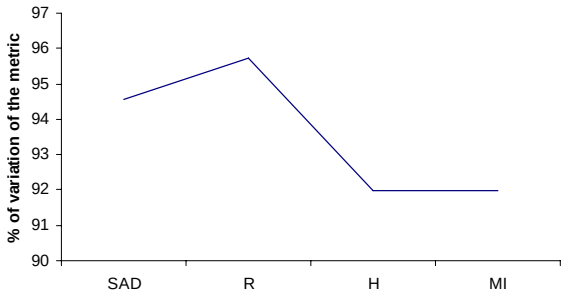


Figure 1. *Percentage of variation of the metrics from table 3, for an exam downsampled to 32 × 32 × n, with an artificial tumor with size of 35 mm.*

As shown in figure 1, the higher values occurs for the Correlation (R) and for the Sum of Difference Absolutes (SAD) which suggests that these metrics are more sensible to the presence of tumours. To confirm these results, we compute the similarity metrics for exams of other patients, with different tumour sizes and random transformations. Some results are shown in table 4.

Similarity Metric:	SAD	R	H	MI
Initial	0,199	0,103	0,0231	0,0402
After pre-processing	0,208	0,163	0,0233	0,0402
Our method	0,066	0,773	0,0226	0,0408
Pattern Search	0,023	0,914	0,0223	0,0412
Ideal / Reference	0,012	0,950	0,0222	0,0413

Table 4. *Two registration methods using an exam from patient B, downsampled 16 times (to the resolution of 32 × 32 × n), with an artificial tumor with size of 50 mm.*

Our method was applied, with success, in intra-patient registration of thoracic CT exams, tested in exams of 5 patients with oncologic diseases. The first patient made 6 CT exams available; the second patient made 5 CT exams available and the other patients, 3 CT exams each.

4. Conclusion

In this paper we propose an automatic 3D intra-patient registration method and compare its performance with the traditional registration method and also with optimised methods based on Pattern Search algorithm and Simplex algorithm. Our method starts by segmenting the lungs and building a 3D image of the pulmonary region. Then, the centre of mass is computed and the exams are coarsely aligned. Finally, a 3D registration is performed using a downsampled volume from the original 3D image.

We also compare the results of several similarity metrics used in the 3D registration of thoracic CT exams where artificial tumours of several sizes were inserted. In spite of the fact that in some cases the Pattern Search achieves good results for similarity metric, our method is the best compromise between processing time and similarity metric values. Also, our study shows that Correlation and Sum of Difference Absolutes are the best choices for similarity functions in 3D registration, because they are more sensible to the changes in CT exams due to the presence of lung tumours.

Our results, with several cases of intra-patient, intra-modality registration show that this method provides accurate registration which is needed for the quantitative tracking of lesions and the development of image fusion strategies that may effectively assist the follow-up process.

References

[1] Blaffert T, Wiemker R. Comparison of different follow-up lung registration methods with and without segmentation. *SPIE Medical Imaging 2004*, vol 5370, 2004, pp 1701-1708.

[2] Brown LG. A Survey of Image Registration Techniques. *ACM Computing Surveys*, vol 24, 1992, pp 325-376.

[3] Li B, Christensen GE, Dill J, Hoffman EA, Reinhardt JM. 3D inter-subject warping and registration of pulmonary CT images for a human lung model. *SPIE - Medical Imaging 2002: Physiology and Function from Multidimensional Images*, vol 4683, 2002, pp 324-335.

[4] Boldea V, Sarrut D, Carrie C. Comparison of 3D Dense Deformable Registration Methods for Breath-hold Reproducibility Study in Radiotherapy. *SPIE Medical Imaging: Visualization, Image-Guided Procedures, and Display*, vol 5747, 2005, pp 222-230.

[5] West JB, Maurer CR, Dooley JR. Hybrid point-and-intensity-based deformable registration for abdominal CT images. *Proceedings of SPIE Medical Imaging 2005*, vol 5747, 2005, pp 204-211.

[6] Tang L, Hamarneh G, Celler A. Co-registration of Bone CT and SPECT Images Using Mutual Information. *IEEE Symposium on Signal Processing and Information Technology*, 2006, pp 116-121.

[7] Hong H, Lee J. Digital Subtraction CT Lung Perfusion Image Based on 3D Affine Registration. *Lecture Notes in Computer Science - Springer Verlag*, vol 3663, 2005, pp 393-400.

[8] Chen X, Varley MR, Shark L-K, Shentall GS, Kirby MC. Automatic 3D-2D image registration using partial digitally reconstructed radiographs along projected anatomic contours. *Proc of International Conference on Medical Information Visualisation - BioMedical Visualization (MediViz 2007)*, 2007, pp 3-8.

[9] Xu S, Taylor R, Fichtinger G, Cleary K. Lung Deformation Estimation and Four-dimensional CT Lung Reconstruction. *Academic Radiology*, vol 13, 2006, pp 1082-1092.

[10] Rodeski V, Mullally W, Bellardine CB, Lutchen K, Betke M. Computing a Uniform Scaling Parameter for 3D Registration of Lung Surfaces. Boston University Computer Science Technical Report No. 2005-027; 2005.

[11] Matsopoulos GK, Mouravliansky NA, Asvestas PA, Delibasis KK, Kouloulias V. Thoracic non-rigid registration combining self-organizing maps and radial basis functions. *Med Phys*, vol 29, 2002, pp 201-213.

[12] Hill DLG, Batchelor PG, Holden M, Hawkes DJ. Medical image registration. *Physics in Medicine and Biology*, vol 46, 2001, pp 1- 45.

[13] Maintz JBA, Viergever MA. A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*, vol 2, 1998, pp 1-36.

[14] Torczon V. On the Convergence of Pattern Search Algorithms. *SIAM J on Optimization*, vol 7, 1997, pp 1-25.

[15] Lewis RM, Torczon V. A Globally Convergent Augmented Lagrangian Pattern Search Algorithm for Optimization with General Constraints and Simple Bounds. *SIAM J on Optimization*, vol 12, 2002, pp 1075-1089.

[16] Lagarias JC, Reeds JA, Wright MH, Wright PE. Convergence Properties of the Nelder-Mead Simplex Method in Low Dimensions. *SIAM J on Optimization*, vol 9, 1998, pp 112-147.

Método de evaluación cuantitativa de algoritmos de registro tridimensional deformable

B. Rodríguez Vila[1,2], F. Gayá[1], F. del Pozo[1,2], F. García Vicente[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {brvila,fgaya,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina CIBER-BBN

[3] Sección de Radiofísica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España, fgarcia.hlpr@salud.madrid.org

Resumen

Se presenta una nueva metodología de evaluación cuantitativa de algoritmos de registro tridimensional deformable basada en las delineaciones de los órganos de interés. Esta metodología ofrece una completa descripción tridimensional del error de registro mediante el cálculo de las distancias entre los volúmenes del órgano de interés en la imagen de referencia y la imagen registrada. El alto rendimiento del algoritmo permite la evaluación en 64800 direcciones de control en menos de un segundo. El método propuesto ha demostrado la capacidad de trabajar correctamente tanto en volúmenes totalmente convexos como en volúmenes cóncavo-convexos, ajustándose de manera precisa a los volúmenes marcados por el especialista.

1. Introducción

La radioterapia tridimensional ajustada y la radioterapia modulada en intensidad intentan entregar una gran dosis de radiación al tumor, evitando radiar en la mayor medida posible el tejido circundante sano [1]. Para la planificación de los tratamientos se definen sobre un estudio de TC o de RM una serie de volúmenes estandarizados. El *Gross Tumor Volume* (GTV) se define en una primera etapa delineando manualmente los contornos del tejido tumoral, tarea que conlleva gran tiempo para su realización. El Clinical Target Volume y el Planning Target Volume se derivan del GTV, aunque cambian según las técnicas de radioterapia, por lo que la precisión de la delineación del GTV tiene una gran influencia en el proceso de planificación [2].

El registro de imágenes es una herramienta esencial para la monitorización de tratamientos de radioterapia adaptativa [3], ya que permite comparaciones morfológicas en presencia de variaciones anatómicas. La evaluación de los métodos de registro no-rígido es una tarea muy complicada debido a la ausencia de una correspondencia punto a punto conocida [4][5]. El uso del análisis de las variaciones en las delineaciones del volumen objetivo [6] ya se ha propuesto en el pasado para la evaluación de métodos de registro no-rígido, teniendo en cuenta que la naturaleza tridimensional de estas técnicas de radioterapia requiere una completa descripción en 3D [7]. Para ello se tiene en cuenta que el método de registro ha alineado las estructuras óseas de las dos imágenes (puesto que son las más fáciles de alinear, sirviendo incluso un algoritmo de registro rígido bastante simple) creando de este modo un marco de referencia en el que poder realizar medidas de errores en el espacio.

En los trabajos revisados la superficie del órgano de interés se renderiza a partir de los contornos basándose en distintos tipos de teselado. Los métodos geométricos estudiados tienen problemas para trabajar con volúmenes que no sean completamente convexos. Sin embargo, los órganos del cuerpo humano tienen significantes concavidades que pueden introducir errores relevantes en la evaluación.

El propósito de este trabajo es presentar una metodología para la evaluación cuantitativa capaz de trabajar con volúmenes cóncavos y convexos a partir de un novedoso método de reconstrucción tridimensional del volumen de interés que elimina el paso del renderizado de las superficies, y un método de representación de la distribución espacial del error en el plano que posibilita la visualización de gran cantidad de información.

2. Material y métodos

2.1. Imágenes Clínicas

Las imágenes usadas en la realización de este trabajo provienen de estudios de TC para la planificación de tratamientos de radioterapia en cáncer de próstata. La delineación de los órganos fue llevada a cabo por un radiólogo especialista mediante el perfilado del contorno del órgano de interés en cada corte. Este procedimiento tiene como resultado una serie de contornos bidimensionales que definen un volumen tridimensional.

El método se ha usado para evaluar las delineaciones de la próstata y las vesículas seminales en estudios de TC. La superficie del órgano en cada caso y la distancia entre volúmenes se han medido usando coordenadas esféricas, usando 64800 direcciones distribuidas homogéneamente en el espacio y tomando como punto de referencia el centro de gravedad del órgano en la imagen de referencia.

2.2. Cálculo de la forma del órgano

El método propuesto [8] está basado en la combinación de dos análisis bidimensionales del volumen del órgano en vez de realizar un único análisis tridimensional que sería

más costoso en tiempo y en coste computacional. Para ello la forma del volumen se cuantifica en términos de muestras escalares del órgano, como sugieren Remeijer et al. En este caso el órgano objetivo se cuantifica muestreando la distancia entre un centro de referencia (en nuestro caso, el centro de masas del órgano en la imagen referencia) y la superficie del órgano para un gran número de direcciones en el espacio, de manera que si el número de muestras es suficiente, la distancia entre muestras de la superficie será menor que la densidad de los puntos del contorno, y se conseguirá una descripción completa de la superficie del órgano.

El cálculo del centro de gravedad de un volumen conlleva la creación de una imagen binaria a partir de los contornos de la imagen de planificación. De este modo el centro de masas del órgano se calcula teniendo en cuenta todo el volumen englobado por la superficie del órgano, y no solo la superficie del órgano. Además, se consigue depurar los contornos de la delineación manual en los lugares de más de un píxel de grosor.

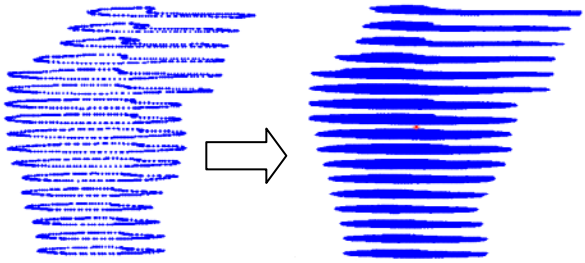


Figura 1.*Contornos manuales y contornos rellenos más centroide*

La forma de la mayoría de los órganos humanos supone que el centro de gravedad del órgano se encuentra dentro de la superficie de éste, pero en caso contrario se debe elegir un centro referencia que sea interior.

El método consiste en cuatro pasos diferenciados:

- Contornos axiales: todos los contornos delineados manualmente en los cortes axiales son representados en un solo plano e intersecados por un conjunto de rayos polares centrado en la proyección del centro de referencia sobre el plano. Como resultado, el marco de referencia queda dividido homogéneamente.

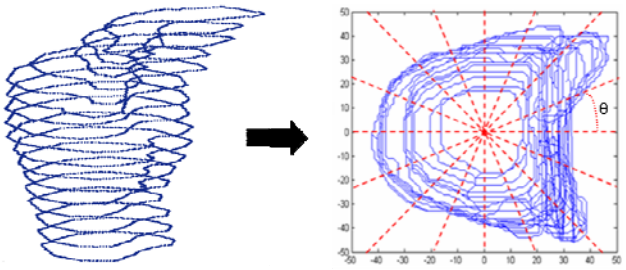


Figura 2.*Cálculo sobre los contornos axiales.*

- Cálculo de los contornos polares: los puntos de intersección entre cada rayo polar y cada contorno axial se levantan hasta la altura del contorno axial al que pertenecen y se unen para formar un nuevo conjunto de contornos polares. El resultado es similar a intersecar el volumen con un conjunto de planos perpendiculares al eje axial y con una separación de θ grados.

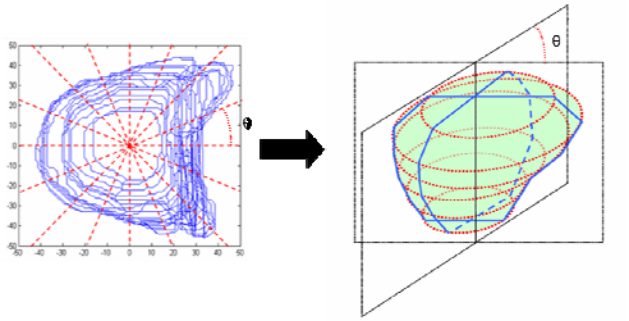


Figura 3.*Cálculo de los contornos polares.*

- Cálculo sobre los contornos polares: Los nuevos contornos se representan juntos en un solo plano girándolos sobre el eje común Z y se intersecan por un nuevo conjunto de rayos polares, otra vez en un marco de referencia bidimensional. El nuevo conjunto de rayos debe tener en cuenta las diferentes dimensiones de los vóxeles; normalmente las dimensiones de los píxeles de cada corte son iguales, pero la distancia entre cortes es significativamente mayor.

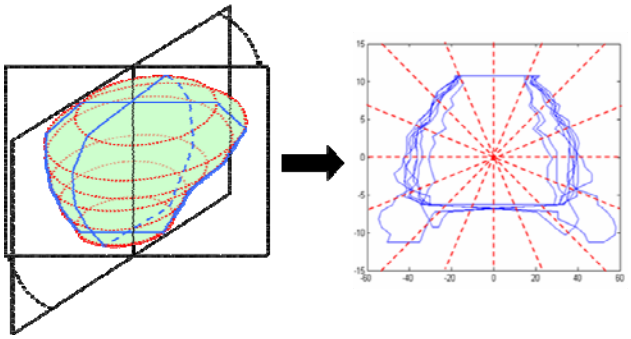


Figura 4.*Cálculo sobre los contornos polares.*

- Cálculo de la muestra de la superficie: las coordenadas volumétricas del punto de control se extraen a partir del ángulo θ del análisis en el plano axial y del ángulo φ y la longitud ρ del análisis en el plano polar.

$$D = \mathrm{sqrt}((\bullet\cdot\cos\bullet\cdot\cos\bullet)^2 + (\bullet\cdot\cos\bullet\cdot\mathrm{sen}\bullet)^2)$$

2.3. Cuantificación del error

La diferencia entre dos volúmenes puede ser medida de diversas maneras: mediante el volumen solapado, mediante elementos finitos o mediante la distancia entre los dos volúmenes en múltiples direcciones preestablecidas.

En este trabajo, y para la medida del error, se optado por medir la distancia entre los dos volúmenes en una gran cantidad de direcciones del espacio, teniendo como origen de coordenadas el centro de masas del órgano en la

imagen referencia. En particular se ha optado por medir la distancia en la dirección radial, a diferencia de otros trabajos de referencia en los que se mide la distancia perpendicularmente a la superficie del órgano, puesto que es la más intuitiva y aporta la misma información.

Esta medida no se puede usar en caso de que el error sea tan grande que el centro de referencia se encuentre fuera del órgano en la imagen registrada.

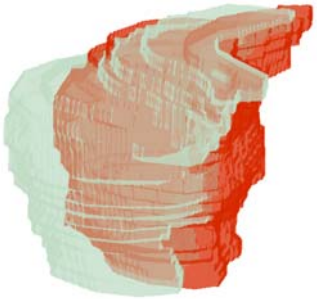


Figura 5. *Representación mediante Marching Tetrahedrons de la escena global.*

3. Resultados y discusión

Debido a la gran cantidad de resultados simultáneos es necesario un método exhaustivo y completo de visualización de datos. Se ha hecho uso de mapas polares para representar la distancia en cada dirección, de tal manera que la parte superior del órgano referencia queda representada en $\varphi \approx 90º$, la parte inferior en $\varphi \approx -90º$, la parte frontal en $\theta \approx 0º$ y la parte posterior en $\theta \approx \pm 180º$. Los mapas polares son muy útiles para la representación de resultados de estructuras casi-esféricas, pero tienen un inconveniente inherente y es que solo puede representarse un valor por cada dirección. Debido a esto se ha decidido representar sólo el máximo valor en cada dirección.

La representación de la forma de un órgano (Figura 5) es la base de la metodología para reconstruir la escena y poder cuantificar el error entre los dos volúmenes. En este mapa polar se representa la distancia en milímetros de cada muestra de la superficie al centro de referencia (el centro de masas del órgano), por lo que los datos representados son siempre positivos.

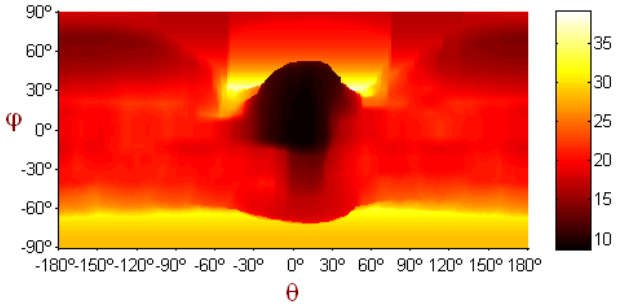


Figura 6. *Forma de la próstata con vesículas seminales.*

A partir de este cálculo se puede medir la distancia volumétrica entre la próstata en la imagen referencia y la próstata en la imagen registrada (Figura 6). La diferencia entre los dos volúmenes se mide restando la distancia al centro de referencia del órgano en la imagen registrada y la distancia al centro de referencia del órgano en la imagen referencia para cada dirección de control, por lo que los datos de error pueden ser positivos y/o negativos.

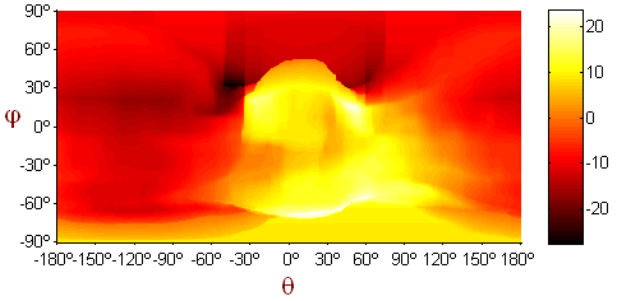


Figura 7. *Error de registro en cada dirección.*

Mediante la combinación de los datos de la forma del órgano en la imagen referencia y los datos de error se puede reconstruir la escena tridimensional general.

Se ha planteado una comparación con el método Convex Hull mediante triangulación Delaunay (Figura 7) como ejemplo para mostrar las mejoras en la reconstrucción y análisis de los órganos introducidas por nuestro método con respecto a otros métodos basados en teselado. Este método es ampliamente usado para reconstrucción tridimensional y, si bien no es el más ajustado de los algoritmos sí es de los más rápidos.

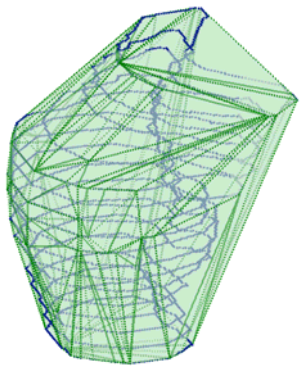


Figura 8. *Reconstrucción por Convex Hull mediante triangulación Delaunay a partir de los contornos.*

Las transiciones en el caso de la reconstrucción por Convex Hull son mucho más suaves, pues simplifica la forma del órgano eliminando toda concavidad. Se puede observar en la Figura 8, donde se representan en un mapa polar los resultados del Convex Hull para el mismo órgano de la Figura 5.

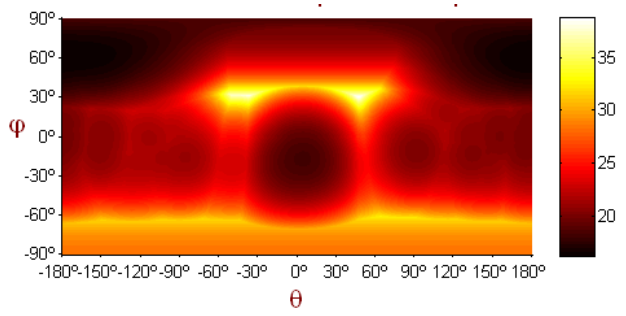


Figura 9. *Forma de la próstata con vesículas por Convex Hull mediante triangulación Delaunay.*

Las diferencias entre los dos métodos tienden a ser nulas en las regiones convexas del volumen, especialmente en los contornos superior e inferior que son absolutamente planos. Sin embargo, las diferencias entre los dos métodos en las regiones cóncavas son significativas, teniendo su máximo en el caso de la próstata alrededor de las vesículas seminales. Como nuestro método se ajusta de manera más exacta a los contornos, las distancias calculadas a partir de la reconstrucción por Convex Hull siempre serán mayores o, en el mejor de los casos, iguales.

La concavidad de la parte posterior de la próstata, debida a la deformación por la presión del recto, presenta diferencias de entre 5 y 10 mm, mientras que las concavidades debidas a que se han delineado las vesículas seminales y la próstata como un solo órgano presentan diferencias de más de 20 mm. Estas distancias son muy significativas cuando el órgano con el que se está tratando tiene una dimensión máxima de poco más de 35 mm.

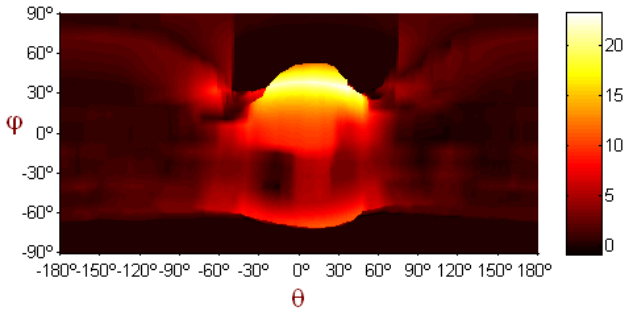


Figura 10. *Diferencias entre Convex Hull mediante triangulación Delaunay y el método propuesto.*

Los resultados obtenidos mediante esta metodología son 64800 puntos de control calculados a partir de otras tantas direcciones del espacio homogéneamente distribuidas tomando como centro de referencia el centro de masas del órgano de interés en la imagen referencia.

Estos cálculos se han obtenido en menos de un segundo usando una implementación en Matlab R2007b, un ordenador personal con un procesador Pentium 4 3GHz, 1 GB de memoria RAM e imágenes de 512x512x40 vóxeles.

4. Conclusiones

La metodología propuesta ha demostrado ser muy útil para la evaluación de algoritmos de registro tridimensional no-rígido, ofreciendo una completa descripción tridimensional del error. En esta metodología se ha presentado un proceso completamente nuevo y original para la reconstrucción tridimensional de órganos sin la necesidad de un renderizado, y se ha definido y probado una metodología intuitiva y unívoca para la cuantificación de la distancia entre volúmenes, mostrándose útil para reconstruir la escena tridimensional. En general esta metodología se ha mostrado capaz de trabajar correctamente en estructuras convexas y/o en estructuras cóncavo-convexas, obteniendo una mejor precisión que otros métodos basados en renderizado, y con un tiempo de cálculo muy reducido.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer su generosa colaboración a la Dra. Zapatero Laborda, del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, por haber realizado la segmentación de las imágenes utilizadas en esta investigación.

Referencias

[1] Zapatero A, Rios P, Minués R, Garcia-Vicente F. Dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy. (2006) Is more dose really better in high-risk patients treated with androgen deprivation? Clin Oncol (R Coll Radiol), Vol. 18, No 8, pp 600-607.

[2] International Commission on Radiation Units and Mesasurements (ICRU). (1993) Report No 50. Prescribing, Recording and Reporting Photom Beam Therapy.

[3] Lu W, Olivera G, et al. (2006) Deformable registration of the planning image (kVCT) and the daily images (MVCT) for adaptive radiation therapy. Phys. Med. Biol. Vol. 51, pp 4357-4374.

[4] Validation of medical image processing in Image-Guided Therapy. IEEE Transactions on Medical Imaging, vol 21, Nº 12, 2002.

[5] G.E. Christensen, et al. Introduction to the non-rigid image registration evaluation project (NIREP). Workshop on Biomedical Image Registration 2006, pp. 128-135.

[6] Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV, van Herk M. (1999) A general methodology for three-dimensional analysis in target volume delineation. Medical Physics, Vol. 26, No 6, pp 331-340.

[7] Pevsner A, Davis B et al. (2006) Evaluation of a deformable image matching method for quantifying lung motion in respiration-correlated CT images. Medical Physics, Vol. 33, No 2, pp 369-376.

[8] Rodriguez-Vila B, Gaya F, del Pozo F, Garcia-Vicente F, Gomez EJ. (2008) A new geometrical method for 3D evaluation of non-rigid algorithms for radiotherapy in prostate cancer. Computed Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2008. Barcelona.

Método de seguimiento 3D del instrumental quirúrgico mediante análisis de vídeo laparoscópico

A.M. Cano[1,2], F. Gayá[1], P. Lamata[1], F. del Pozo[1,2], F. Sánchez-Margallo[3], E.J. Gómez[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España
{acano, fgaya, plamata, fpozo, egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanotecnología (CIBER-BBN), Madrid, España

[3] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España
msanchez@ccmijesususon.com

Resumen

El seguimiento 3D del instrumental laparoscópico ofrece nuevas posibilidades para la mejora de la formación quirúrgica y el desarrollo de nuevas aplicaciones quirúrgicas de realidad aumentada. Este trabajo presenta un método original para determinar la orientación y posición del extremo del instrumental en el espacio con respecto al endoscopio, haciendo uso de información segmentada en la imagen y del campo de visión del endoscopio. Los resultados muestran un error máximo de posicionamiento de 9,28 mmRMS, cuyo origen es debido a imprecisiones en la estimación de los bordes en la imagen. Este método aparece como una alternativa a otras soluciones basadas en sensores de posición más caras y complejas de integrar en quirófano.

1. Introducción

La cirugía laparoscópica es una técnica quirúrgica que actualmente se encuentra firmemente establecida en la rutina clínica hospitalaria [1]. Esta cirugía ofrece una interacción sensorial diferente a la existente en la cirugía tradicional, basada en una manipulación a distancia de instrumentales especializados, y una visualización indirecta de la escena quirúrgica capturada por el endoscopio [2].

Uno de los principales retos a los que se enfrenta el cirujano es una visualización monoscópica de la escena quirúrgica, perdiendo así la sensación de profundidad y ocasionando problemas de coordinación ojo-mano. Esto hace que el aprendizaje y el propio desarrollo de la técnica se conviertan en una difícil tarea.

La localización 3D del instrumental laparoscópico abre la posibilidad de múltiples aplicaciones para mejorar algunas de las limitaciones existentes en laparoscopia. Los actuales programas de entrenamiento carecen de métodos estandarizados de evaluación con métricas objetivas que garanticen una completa formación de cirujanos. El análisis de la trayectoria y movimientos del instrumental ofrecen parámetros objetivos, válidos para definir métricas objetivas [3].

Por otro lado, los últimos avances en realidad aumentada aplicados a la cirugía permiten dotar de información adicional a los cirujanos, advirtiendo de la presencia de regiones delicadas, presencia de venas, etc.[4] En estas técnicas, conocer la posición 3D del instrumental constituye un paso importante para guiar y advertir al cirujano de la proximidad de órganos o tejidos delicados.

En este trabajo se presenta un análisis de las secuencias de vídeo laparoscópico como la principal fuente de información para extraer información 3D de la escena quirúrgica. El principal objetivo será determinar la posición 3D del instrumental quirúrgico haciendo uso de la información 2D de la imagen monoscópica. Esta es una interesante alternativa frente a los sensores de posición (ópticos, electromagnéticos o mecánicos), cuyo uso en quirófano puede resultar aparatoso [5].

En la literatura científica, existe una primera aproximación [6] que hace uso de LEDs colocados en el extremo del instrumental. Los rayos que emiten son proyectados en la superficie de los órganos, y visualizados en la imagen endoscópica. Un análisis de dichas proyecciones permite localizar el instrumental con respecto a la escena. Por su parte, Tonet et al. [7] proponen un método heurístico para estimar la profundidad a la que se encuentra el instrumental mediante el ancho del instrumental y la orientación de sus bordes visualizados en la imagen. En un trabajo previo, los autores han formulado dos métodos de estimación de la posición 3D del instrumental [8]. El primero explota las propiedades del punto de fuga de los bordes del instrumental en la imagen, y el segundo el ancho del instrumental visualizado en la imagen con respecto a su distancia a la cámara.

La localización 3D del instrumental basada en el análisis de vídeo requiere dos etapas principales: (1) extracción de la información 2D relevante de la imagen, y (2) cálculo de la posición espacial del extremo del instrumental. Este trabajo se centra en la segunda etapa, y contribuye con un nuevo método de seguimiento 3D del extremo del instrumental. Este método es también robusto frente a oclusiones del extremo del instrumental en la imagen.

2. Material y métodos

La localización espacial del instrumental consistirá en determinar la posición 3D del extremo del instrumental y su orientación con respecto a la cámara. El procedimiento para su obtención consta de dos partes.

Una primera etapa de ***tratamiento de la señal de vídeo*** capturada por la cámara y extracción de la información 2D relevante de la escena. Esta información 2D está compuesta por los bordes del instrumental y su extremo, los cuales son detectados y segmentados en la imagen. En el procesado de la imagen se ha optado por una estrategia de detección de bordes, empleando la continuidad temporal entre imágenes consecutivas y operadores de detección de bordes (Sobel). Por otra parte, el análisis de color del instrumental laparoscópico permite identificar su extremo, cuyas coordenadas 3D serán estimadas.

La segunda etapa del método, ***localización 3D*** del punto seleccionado, se explica en detalle en la siguiente sección.

2.1. Método de localización 3D del instrumental laparoscópico

Este método determina la orientación y profundidad del instrumental mediante un análisis de la geometría cilíndrica del instrumental, y su proyección en la imagen.

Los bordes segmentados y el campo de visión del endoscopio definen la orientación 3D del instrumental. De este modo, la posición 3D del extremo del instrumental queda determinada a partir de las coordenadas 2D en la imagen (o un punto característico de la herramienta como se explica posteriormente) y conociendo el diámetro de la herramienta (5 ó 10 mm. típicamente para instrumental laparoscópico).

De acuerdo con la geometría de la escena quirúrgica, el centro óptico de la cámara o endoscopio viene definido por el punto C, P es un punto del eje del instrumental, y u_{CP} el vector unitario en la dirección CP. Sea Π el plano de la imagen y (Ω_1, Ω_2) los planos tangentes a la herramienta que contienen el punto C. La intersección entre ambos planos con el plano Π da lugar a los bordes proyectados del instrumental, B_1 y B_2. (Ver figura 1.a), siendo (u_{B1}, u_{B2}) sus vectores unitarios.

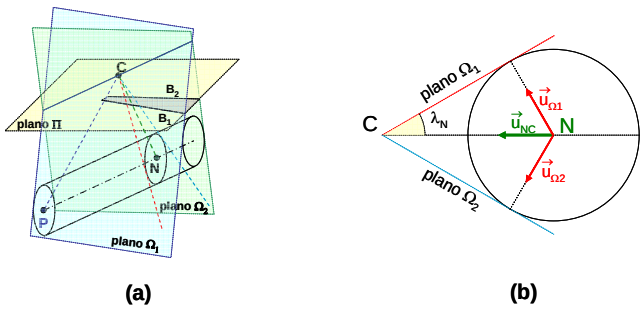


Figura 1. *(a) Modelo proyectivo del instrumental laparoscópico. C: centro óptico, P: extremo del instrumental, N: punto del eje del cilindro cuya línea de proyección es perpendicular al eje, planos Ω, y Ω2: planos de vista de los bordes del instrumental, plano ΠΠ: plano de la imagen, B1 y B2: bordes proyectados del instrumental. (b) Sección transversal del instrumental en el punto N.*

Sea (u_{CB1}, u_{CB2}) los vectores unitarios desde el punto C a cualquier punto de las proyecciones B1 y B2 respectivamente. Cada uno de los vectores normales $(u_{\Omega 1}, u_{\Omega 2})$ de los planos Ω_i, se obtienen como:

$$\vec{u}_{\Omega i} = \vec{u}_{Bi} \times \vec{u}_{CBi}\ ,\ i = 1, 2 \qquad (1)$$

debido a que ambos vectores están incluidos en cada uno de los planos Ω_i.

El plano perpendicular al eje del cilindro que contiene al punto C define una sección circular del cilindro como muestra la figura 1.b. Sea N el centro de este círculo, y $2\lambda_N$ el ángulo entre los planos (Ω_1, Ω_2).

Como muestra la figura 1.b, la suma de los vectores $(u_{\Omega 1}, u_{\Omega 2})$ tiene la dirección CN, mientras que su producto vectorial indica la dirección del instrumental, vector u_{NP}. De este modo, el ángulo λ_N queda expresado como:

$$tg\lambda_N = \frac{\left|\vec{u}_{\Omega 1} + \vec{u}_{\Omega 2}\right|}{\left|\vec{u}_{\Omega 1} - \vec{u}_{\Omega 2}\right|} \qquad (2)$$

Igualmente, es posible determinar la distancia CN conocido el radio del instrumental (r_{CIL}) mediante la ecuación (3).

$$\left|CN\right| = r_{CIL} / sen\lambda_N \qquad (3)$$

Finalmente, la posición del instrumental con respecto al endoscopio, vector CP se determina con la ecuación (4).

$$\overline{CP} = \frac{\left|CN\right| \cdot \vec{u}_{CP}}{\vec{u}_{CP} \bullet \vec{u}_{CN}} \qquad (4)$$

Hay que resaltar que el punto P puede ser cualquier punto del instrumental, requiriendo únicamente ser identificado en la imagen. De este modo, se puede obtener la posición de cualquier punto del instrumental P' (por ejemplo su extremo), conociendo la orientación del instrumental (u_{NP}) y la distancia física entre los puntos P y P'.

2.2. Secuencias de validación

Para la validación del método se ha construido un entorno que simula la geometría y el rango de movimientos del instrumental. Este escenario permite determinar la posición real del instrumental gracias a la introducción de elementos auxiliares como un plano de inclinación conocida (30º), con una retícula de puntos de control. Este plano es fijado a una distancia conocida del centro óptico del endoscopio, sabiendo así la posición de cualquier punto del plano con respecto al endoscopio. De este modo, la trayectoria 3D de la herramienta, manteniendo su extremo en contacto con el plano, es definida únicamente con información 2D extraída de la etapa de segmentación.

Las dos secuencias de validación adquiridas constan de dos tipos de movimientos: una con movimientos a profundidad constante, y una segunda con movimientos a profundidad variable. Cada secuencia contiene 275 imágenes aproximadamente.

La grabación fue realizada con una video-cámara, y las secuencias adquiridas fueron procesadas con la herramienta matemática Matlab en un ordenador Pentium IV (3,00 GHz, 512 Mb RAM).

3. Resultados

Las dos secuencias de movimientos han sido analizadas con el método propuesto (llamado *"método basado en la sección transversal"*), y con dos métodos previos propuestos en un trabajo previo [8]. El primero de ellos, *"método basado en el punto de fuga"*, explota las propiedades del punto de fuga de los bordes del instrumental en la imagen, y el segundo, *"método basado en el diámetro aparente"*, la relación entre el ancho del instrumental visualizado en la imagen y su distancia a la cámara.

Los resultados de la etapa de detección de los bordes del instrumental se muestran en la figura 2. La precisión de las coordenadas 3D estimadas viene dada por la comparación de esta estimación con los valores reales. Los resultados son los que se muestran en la tabla 1 y figura 3.

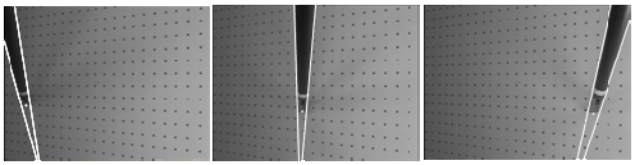


Figura 2.*Detección de los bordes del instrumental a lo largo de las secuencias de imágenes de validación.*

	Punto de fuga			Diámetro aparente			Sección transversal		
Ejes	X	Y	Z	X	Y	Z	X	Y	Z
Media	2.29	3.43	42.1	0.71	1.93	2.39	0.08	0.35	2.03
SD	1.81	11.1	22.5	0.15	0.86	2.61	0.08	1.25	2.09

Tabla 1. *Error de los métodos para las secuencias de movimiento de profundidad constante. Media del error y desviación estándar (SD), en mm.*

	Punto de fuga			Diámetro aparente			Sección transversal		
Ejes	X	Y	Z	X	Y	Z	X	Y	Z
Media	0.98	1.39	33.2	0.6	0.24	6.32	0.03	1.54	8.65
SD	7.2	3.42	9.97	0.76	3.55	4.36	1.4	3.66	3.55

Tabla 2. *Error de los métodos para las secuencias de movimiento de profundidad variable. Media del error y desviación estándar (SD), en mm.*

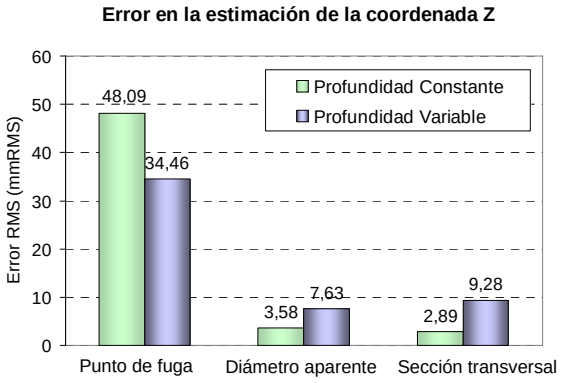


Figura 3.*Estudio del error en la estimación de la coordenada Z para cada uno de los métodos. Raíz del error cuadrático medio, en mmRMS.*

4. Discusión

En este trabajo se ha propuesto un nuevo método de localización y seguimiento 3D del instrumental laparoscópico basado en el análisis de vídeo. El método es robusto frente a oclusiones del instrumental, y determina no sólo la posición de un punto del instrumental sino también la orientación de la herramienta con respecto a la cámara.

Se han empleado dos secuencias de movimientos, grabadas en un entorno controlado de laboratorio, para evaluar la precisión del método. A pesar de que estas secuencias no se corresponden con una escena real de cirugía, el proceso de validación mediante el escenario simulado es una buena alternativa para evaluar la viabilidad del seguimiento del instrumental quirúrgico mediante el análisis de vídeo. Futuras validaciones considerarán la adquisición de las posiciones reales del instrumental mediante sistemas de sensado más fiables.

Los resultados obtenidos verifican el potencial de los métodos de localización basados en el análisis de vídeo, como ya previamente se concluyó en trabajos previos [7],[8]. El método propuesto ofrece una buena precisión (error de 2,89 mmRMS y 9,28 mmRMS para cada una de las secuencias, ver figura 3). El origen de este error puede ser debido a posibles errores en la calibración, y a imprecisiones en la detección de los bordes en la imagen.

La precisión medida para el método propuesto no mejora la alcanzada por métodos anteriores como el método del diámetro aparente (3.58 mmRMS y 7.63 mmRMS para movimientos constantes y variables, respectivamente). Sin embargo, este último requiere una visualización sin obstáculos del extremo del instrumental (de la parte que se quiere estimar su posición), limitando su potencial uso respecto al método propuesto. Además, una combinación de ambos métodos podría mejorar el comportamiento de cada uno, ya que la localización 3D se determina mediante diferentes fuentes de información.

Un factor limitante en la precisión del método es la presencia de bordes borrosos del instrumental debido al movimiento. Esto produce imprecisiones en la detección de los bordes, y un error en la posterior estimación 3D de la posición. Una detección de bordes más robusta puede incluir restricciones temporales y también geométricas, basadas en la posición y proyección del punto de inserción del instrumental (punto del trocar) [9], el cual es fácilmente reconocible con la información de la orientación 3D extraída del método propuesto.

El principal beneficio de este tipo de aproximación es la ausencia de elementos adicionales en el escenario quirúrgico, los cuales disturben la práctica del cirujano.

El comportamiento del método de seguimiento actual presenta precisiones suficientes para el análisis de los gestos y una evaluación objetiva de las maniobras quirúrgicas, donde no es necesario tiempo real y la precisión de entorno a 3 mm. es suficiente para determinar métricas objetivas.

Una mejora del método en los puntos anteriormente comentados, aumentará sus potenciales aplicaciones en la rutina clínica. En particular, esta herramienta de seguimiento aparece como una de las claves para el desarrollo de nuevos herramientas de realidad aumentada para cirugía laparoscópica.

5. Conclusiones

Este trabajo propone un método de seguimiento del instrumental laparoscópico basado en el análisis de vídeo, y que obtiene la posición y orientación del instrumental en el espacio. Este método es robusto frente a oclusiones del extremo del instrumental.

Los resultados en un entorno de laboratorio han validado el método propuesto como una alternativa a los sistemas tradicionales de localización. Además, presenta importantes aplicaciones clínicas como una evaluación objetiva de las habilidades motoras y el desarrollo de entornos de realidad aumentada.

Referencias

[1] Cuschieri A. “Laparoscopic surgery: current status, issues and future developments”, Surgeon, vol. 3, num.3, 2005, pp. 125-135.

[2] Chekan EG, Pappas TN. “General principles of minimally invasive surgery”, Basic Science and Clinical Evidence, 2001, pp. 429-453.

[3] Rosen J, Solazzo M, Hannaford B, Sinanan M. “Objective laparoscopic skills assessments of surgical residents using hidden Markov models based on haptic information and tool/tissue interactions”. 9th Conf. on Medicine Meets Virtual Reality, Los Ángeles (California), vol. 81, January 2001, pp. 417-423

[4] Navab N, Traub J, Sielhorst T, Feuerstein M, Bichlmeier C. “Action and workflow-driven augmented reality for Computer-Aided Medical Procedures”. Comp. Graphics and Applic. IEEE, vol. 27, num. 5, Sept. 2007, pp.10-14.

[5] Immersion: Digitizing. www.immersion.com/digitizer/ (Consultada: Abril 2008).

[6] McKenna SJ, Nait Charif H, Frank T. “Towards Video understanding of laparoscopic surgery: instrument tracking”, Conf. Image and Vision Computing New Zealand 2005. Eds. B McCane, pp. 317-321.

[7] Tonet O, Armes TU, Magali G, Dario P. “Tracking endoscopic instruments without localizer: Image analysis-based approach”. Proc. Medicine Meets Virtual Reality 14-MMVR, 2006, pp. 544-549.

[8] Cano AM, Lamata P, Gayá F, del Pozo F, Gómez EJ. “Localización 3D del instrumental laparoscópico a través de procesado de vídeo”, Libro de Actas del XXIV Cong. Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2006), Pamplona (Navarra), Noviembre 2006, pp. 497-494.

[9] Voros S, Orvain E, Cinquin P. “Automatic detection of instruments in laparoscopic images: a first step towards high level command of robotized endoscopic holders”. BIOROB’06 1st IEEE/RAS-EMBS Int. Conf. On Biomedical Robotics and Biomechatronics, Pisa, February 2006, pp. 1107-1112.

Combinación de una red perceptrón multicapa y una red de funciones de base radial para la ayuda en la detección de la apnea obstructiva del sueño a partir de la oximetría nocturna

J. V. Marcos Martín[1], R. Hornero Sánchez[1], D. Álvarez González[1], F. Del Campo Matías[2], C. Zamarrón Sanz[3], M. López Coronado[1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, E.T.S. Ingenieros de Telecomunicación, Universidad de Valladolid, Valladolid, jvmarcos@gmail.com, robhor@tel.uva.es, dalvgon@ribera.tel.uva.es, miglop@tel.uva.es

[2] Servicio de Neumología, Hospital del Río Hortega, Valladolid, fsas@telefonica.net

[3] Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, carlos.zamarron.sanz@sergas.es

Resumen

El objetivo de este estudio es el desarrollo de un algoritmo de clasificación para la ayuda en el diagnóstico del síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS). Este algoritmo está basado en la combinación de dos redes neuronales: una red perceptrón multicapa (MLP) y una red de funciones de base radial (RBF). Se emplearon las señales de saturación de oxígeno (SaO_2) de 187 sujetos sospechosos de padecer SAOS. Éstas fueron divididas en los grupos de entrenamiento, validación y test para la implementación y evaluación del clasificador propuesto. Las características empleadas para la clasificación fueron obtenidas mediante el análisis no lineal de las señales de SaO_2. Finalmente, el clasificador propuesto alcanzó una precisión de 86.8% (sensibilidad de 87.85% y especificidad de 85.3%). La aplicación de este algoritmo podría contribuir a reducir el número de estudios polisomnográficos requeridos.

1. Introducción

El síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS) se caracteriza por la repetición durante la noche de episodios de oclusión completa o parcial de las vías aéreas respiratorias [1]. Los periodos de hipoxemia y bradicardia que acompañan a las apneas producidas durante el sueño pueden dar lugar a alteraciones de tipo cardiovascular y cerebrovascular. A largo plazo, los efectos más comunes son la hipertensión, las arritmias cardiacas e, incluso, el fallo cardiaco [1]. Por otro lado, la somnolencia diurna excesiva propia de los enfermos de SAOS repercute negativamente en los hábitos diarios del paciente. Incluso, se señala como una de las principales causas en la mortalidad debida a accidentes de tráfico y laborales [1]. Actualmente, se estima que la prevalencia del SAOS se encuentra entre el 1 y el 5% de los adultos [2]. La polisomnografía (PSG) es la técnica de mayor validez reconocida para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, presenta importantes desventajas, pues se trata de un procedimiento caro, complejo y excesivamente laborioso [3]. Por tanto, sería deseable disponer de técnicas simplificadas para el diagnóstico.

La pulsioximetría nocturna puede ser empleada para el desarrollo de técnicas de diagnóstico alternativas a la PSG. Puede efectuarse en el propio hogar del paciente, sin necesidad de listas de esperas y con un coste sustancialmente inferior. Esta técnica permite la monitorización no invasiva de la señal de saturación de oxígeno (SaO_2) u oximetría durante el sueño del paciente [3]. El registro de SaO_2 representa un medio eficaz para el análisis de la respiración durante la noche, resultando de reconocido interés en la medicina el sueño [4]. La presencia de trastornos respiratorios, como es el caso del SAOS, queda reflejada en la irregular evolución de la señal de SaO_2. Por el contrario, los sujetos sanos suelen presentar una señal oximétrica prácticamente plana, con un valor de saturación de oxígeno en sangre alrededor del 97 o 98% [4]. Pos tanto, este comportamiento puede ser analizado para el diagnóstico del SAOS a partir del registro de SaO_2.

La efectividad diagnóstica de la oximetría nocturna ha sido anteriormente evaluada por medio de diferentes procedimientos. El análisis visual del registro y la utilización de índices oximétricos clásicos han sido tradicionalmente empleados para este fin [4]. Generalmente, los equipos de oximetría proporcionan los siguientes índices a partir de la señal de SaO_2: el índice de desaturación de oxígeno (IDO) sobre el 2%, el 3% y el 4% y, el tiempo acumulado por debajo de un nivel de saturación del 90%. Además, se han aplicado técnicas de procesado de señal, como el análisis espectral y no lineal, con el objetivo de incrementar la capacidad diagnóstica de la señal [5, 6, 7].

En este estudio se propone el desarrollo de un algoritmo para la clasificación de pacientes sospechosos de padecer SAOS mediante la combinación de dos modelos de redes neuronales: una red perceptrón multicapa (MLP) y una red de funciones de base radial (RBF). Las redes neuronales se presentan como una eficiente herramienta de clasificación de patrones [8, 9]. Estos algoritmos han sido ampliamente aplicados como ayuda al diagnóstico médico, dado que éste puede modelarse como un problema de clasificación [10]. Como entrada al clasificador se propone aplicar los siguientes parámetros no lineales obtenidos a partir de la señal de oximetría: entropía aproximada (ApEn), medida de la tendencia

central (CTM) y complejidad de Lempel-Ziv (LZC) [6, 7]. El objetivo de este estudio es analizar la capacidad del algoritmo de clasificación desarrollado para la ayuda en el diagnóstico del SAOS.

2. Sujetos y señales

En el estudio se emplearon las señales de oximetría de un total de 187 sujetos sospechosos de padecer SAOS. El análisis del sueño se efectuó desde la medianoche hasta las 8:00 AM en la Unidad del Sueño del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La pulsioximetría nocturna fue realizada simultáneamente con la PSG. El registro de la señal de SaO_2 se llevó a cabo mediante un equipo de oximetría Criticare 504 (CSI, Waukeska, WI, U.S.A.) con una frecuencia de 0.2 Hz. Los registros obtenidos mediante PSG fueron analizados de acuerdo al sistema propuesto por Rechtschaffen y Kales para determinar el diagnóstico de cada sujeto [11]. La apnea se definió como el cese total de flujo aéreo respiratorio de una duración superior a 10 segundos y, la hipopnea, como la reducción de al menos un 50% del flujo aéreo acompañada de una desaturación de la hemoglobina superior al 4%. El índice de apnea-hipopnea (IAH) fue calculado como el promedio del número de apneas e hipopneas en las horas de sueño del paciente. Finalmente, un IAH $\geq$ 10 eventos/hora fue establecido para determinar un diagnóstico positivo de la enfermedad.

Se encontraron 111 casos de SAOS positivo. No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la edad y el índice de masa corporal (IMC) entre las poblaciones de SAOS positivo y negativo. El grupo inicial de señales fue dividido aleatoriamente en los conjuntos de entrenamiento, validación y test para el desarrollo y la evaluación del algoritmo propuesto. En la Tabla 1 se muestran las estadísticas demográficas y clínicas de estos conjuntos.

CONJUNTO DE ENTRENAMIENTO			
	Todos	*SAOS Positivo*	*SAOS Negativo*
Sujetos (n)	74	44	30
Varones (%)	75.7	79.6	70.0
IMC (kg/m²)	29.6 ± 5.7	30.2 ± 5.1	28.9 ± 6.4
Edad (años)	58.3 ± 12.1	56.7 ± 13.6	59.6 ± 10.2
TR (h)	8.2 ± 0.4	8.2 ± 0.5	8.3 ± 0.3
IAH (eventos/h)		38.1 ± 18.2	2.6 ± 2.5
CONJUNTO DE VALIDACIÓN			
	Todos	*SAOS Positivo*	*SAOS Negativo*
Sujetos (n)	30	18	12
Varones (%)	76.7	88.9	58.3
IMC (kg/m²)	30.9 ± 6.1	32.4 ± 6.1	29.3 ± 6.1
Edad (años)	57.4 ± 15.7	59.1 ± 13.5	55.8 ± 18.2
TR (h)	8.1 ± 0.8	7.9 ± 1.0	8.3 ± 0.0
IAH (eventos/h)		43.0 ± 21.4	1.7 ± 2.6
CONJUNTO DE TEST			
	Todos	*SAOS Positivo*	*SAOS Negativo*
Sujetos (n)	83	49	34
Varones (%)	81.9	87.8	73.5
IMC (kg/m²)	29.0 ± 5.1	30.1 ± 4.3	27.6 ± 5.8
Edad (años)	58.1 ± 12.5	59.5 ± 12.2	56.2 ± 12.9
TR (h)	8.2 ± 0.7	8.3 ± 0.8	8.2 ± 0.4
IAH (eventos/h)		40.8 ± 20.5	1.7 ± 2.1

Tabla 1. *Estadísticas clínicas y demográficas para los conjuntos de entrenamiento, validación y test. Datos presentados como media ± desviación típica. SAOS Positivo: sujetos enfermos; SAOS Negativo: sujetos de control; IMC: índice de masa corporal. TR: tiempo de registro; IAH: índice de apnea/hipopnea.*

3. Métodos

El procedimiento de diagnóstico implementado en el presente estudio se compone de tres etapas diferentes: extracción de características, preprocesado de las mismas y clasificación.

3.1. Extracción de características

La señal de SaO_2 de sujetos enfermos de SAOS suele presentar un comportamiento irregular debido a los episodios de apnea producidos durante la noche. Éstos son reflejados mediante profundas desaturaciones y posteriores restauraciones del valor base de saturación. Por el contrario, el registro de saturación tiende a permanecer constante, alrededor del 97%, en sujetos de control [4]. Estas diferencias en el comportamiento de la señal de SaO_2 pueden ser empleadas para la detección del SAOS en un paciente. En este estudio se propone aplicar el análisis no lineal de la oximetría con el objetivo de extraer características indicadoras de la presencia del SAOS.

Los métodos empleados para el procesado no lineal fueron la entropía aproximada (ApEn), la medida de la tendencia central (CTM) y la complejidad de Lempel-Ziv (LZC). Estos métodos proporcionan una medida de la regularidad, la variabilidad y la complejidad, respectivamente, de la señal [6, 7]. Para el cálculo de estos parámetros en un registro oximétrico, éste fue dividido en épocas de 200 muestras. El valor final fue obtenido mediante el promediado de los valores calculados sobre las diferentes épocas. En la estimación de ApEn, el parámetro de longitud (m) y la ventana de tolerancia (r) fueron fijados a 1 y 0.25 veces la desviación estándar del segmento de señal, respectivamente [7]. Para el cálculo de CTM, se aplicó un radio (ρ) igual a 0.25 [6]. Finalmente, en el análisis mediante LZC la señal fue transformada a una secuencia de dos símbolos, empleando el valor de mediana de las muestras del segmento a procesar [6].

3.2. Preprocesado

Se aplicó una transformación lineal de las características obtenidas previamente a su aplicación como entrada al clasificador. El objetivo fue eliminar las posibles diferencias en la magnitud de los parámetros extraídos [8]. Cada característica fue normalizada de forma que la media fuera cero y la desviación estándar la unidad.

3.3. Algoritmo de clasificación

El patrón **x** compuesto por las tres características normalizadas se aplicó como entrada a un clasificador para su identificación como SAOS positivo o negativo. El

algoritmo desarrollado para la clasificación de pacientes se basó en la combinación de dos clasificadores independientes: una red perceptrón multicapa (MLP) y una red de funciones de base radial (RBF). Cada una de estas dos redes fue implementada por separado. El conjunto de entrenamiento fue utilizado para el ajuste de los pesos de ambas redes durante el proceso de aprendizaje. El valor de salida del algoritmo de clasificación se obtuvo como el promedio de las salidas de ambas redes [9]. La Figura 1 esquematiza el proceso completo de clasificación mediante la combinación de las dos redes neuronales.

Cada una de ambas redes lleva cabo la clasificación de pacientes de acuerdo a la regla de decisión de Bayes [8]. Siendo C la variable que denota la pertenencia a uno de los dos grupos, ésta tomará el valor C_1 y C_0 en el caso de que el patrón de entrada se corresponda con un sujeto SAOS positivo o negativo, respectivamente. La regla de clasificación Bayesiana establece lo siguiente:

$$\text{Decidir } C_k \text{ para } \mathbf{x} \text{ si } P(C_k|\mathbf{x}) = \max_{k=0,1} P(C_k|\mathbf{x}) \qquad (1)$$

donde $P(C_k|\mathbf{x})$ es la probabilidad a posteriori de pertenencia al grupo C_k. Mediante un diseño adecuado, las salidas de las redes MLP y RBF proporcionan sendas estimaciones de la probabilidad a posteriori de pertenencia al grupo de SAOS positivo [8]. En el caso de la red MLP, se empleó una única capa oculta y una neurona de salida con una función de activación logística. La red fue entrenada durante un total de 100 ciclos mediante el algoritmo de descenso por gradiente conjugado y escalado [8, 9]. La función de error de la entropía cruzada fue empleada para la optimización de los pesos y polarizaciones de la red. Se aplicó regularización mediante *weight decay* [8] para evitar el sobreentrenamiento de la red. En el diseño de la red RBF, las funciones base empleadas fueron gaussianas. Los centros de los núcleos gaussianos fueron determinados mediante el algoritmo *k-means* [8]. La varianza fue calculada como la distancia media de cada centro a sus p vecinos más próximos (p = 3) [10]. Se utilizó una única neurona de salida con una función de activación logística. Los pesos de esta neurona fueron calculados mediante el algoritmo *iterated re-weighted least squares* (IRLS) [8].

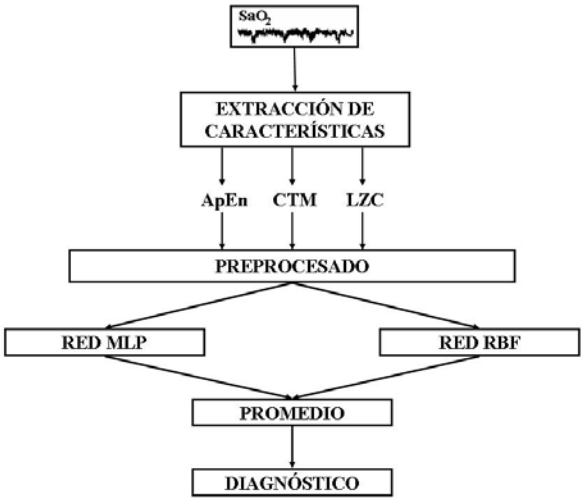


Figura 1. *Esquema completo del clasificador construido mediante la combinación de dos redes neuronales.*

4. Resultados

Se evaluaron diferentes configuraciones para ambas redes variando el número de neuronas en la capa oculta desde 2 hasta 50. Además, en el caso de la red MLP, se tomaron varios valores del parámetro de regularización (α). Cada configuración de red fue entrenada y posteriormente evaluada sobre el conjunto de validación en un total de 50 ocasiones, obteniéndose las estadísticas de sensibilidad, especificidad y precisión. El valor promedio de precisión fue utilizado para determinar la configuración óptima para ambos modelos de red.

La configuración de red MLP que proporcionó un mayor valor de precisión media sobre el conjunto de validación se corresponde con la utilización de 10 nodos ocultos y un α = 0.25. En el caso de la red RBF, se seleccionó una configuración de red con 3 neuronas ocultas.

Finalmente, de entre los algoritmos de red con las configuraciones seleccionadas que fueron entrenados, se rescataron, tanto para la red MLP como para la red RBF, aquellos que proporcionaron la mejor precisión sobre el conjunto de validación. Estos dos algoritmos fueron evaluados separadamente en el conjunto de test. Posteriormente, se procedió a la evaluación del clasificador formado mediante la combinación de ambos algoritmos (MLP-RBF). El valor de salida para un sujeto dado se obtuvo como la media de los valores proporcionados por los algoritmos de red MLP y RBF. La Tabla 2 recoge los resultados proporcionados por los tres clasificadores. Además, se realizó el análisis ROC de los datos obtenidos sobre el conjunto de test, obteniéndose el área bajo la curva ROC (AROC) para las tres estrategias de clasificación planteadas [12].

El clasificador MLP-RBF proporcionó el mejor valor de precisión sobre el conjunto de test con una tasa de acierto del 86.8% (sensibilidad de 87.8% y especificidad de 85.3%). Los tres clasificadores alcanzaron un AROC similar de 0.90.

5. Discusión

En el presente estudio se ha desarrollado un algoritmo de clasificación para la ayuda en el diagnóstico del SAOS. Para su implementación se combinaron una red MLP y una red RBF. Como entrada al clasificador se emplearon tres características no lineales extraídas de la señal de SaO_2: ApEn, CTM y LZC. El clasificador resultante de la combinación de ambas redes proporcionó una sensibilidad de 87.8%, una especificidad de 85.3%, una precisión de 86.8% y un AROC de 0.90.

Las dos redes combinadas han mostrado características diferentes en la clasificación. Mientras la red MLP proporcionó un valor alto de sensibilidad (89.8%) y una especificidad menor (79.4%), con la red RBF sucedió lo contrario (sensibilidad de 81.6% y especificidad de 85.3%). La combinación de ambas redes ha permitido

Clasificador	Se (%)	Es (%)	Pr (%)	AROC
MLP	89.8	79.4	85.5	0.90
RBF	81.6	85.3	83.1	0.90
MLP-RBF	87.8	85.3	86.8	0.90

Tabla 2. *Resultados alcanzados por los clasificadores implementados. Se: sensibilidad; Es: especificidad; Pr: precisión; AROC: área bajo la curva ROC.*

equilibrar las estadísticas de sensibilidad y especificidad, incrementándose ligeramente la precisión en la clasificación de pacientes. Por tanto, las redes MLP y RBF implementadas pueden complementarse entre sí de forma eficiente.

Anteriormente, otros estudios han aplicado redes neuronales en el diagnóstico del SAOS. En el trabajo de Kirby et al. [13] se alcanzó mayor sensibilidad (98.9%), pero con una especificada menor (80%). La comparación con el estudio de El-Solh et al. [14] proporciona conclusiones similares, ya que se logró una sensibilidad del 94.9% y una especificidad del 64.7%. En estas investigaciones se emplearon únicamente datos clínicos. Por otro lado, la sensibilidad alcanzada mediante los índices oximétricos tradicionales varía entre el 31 y el 98% mientras que la especificidad lo hace entre el 41 y el 100% [4]. Existe una gran diferencia entre las estadísticas de sensibilidad y especificidad proporcionadas por estos índices. En cambio, la combinación de redes propuesta permite obtener unos valores de sensibilidad y especificidad similares.

Pueden señalarse ciertas limitaciones en el estudio presentado. Principalmente, sería deseable disponer de un conjunto de entrenamiento más amplio, ya que la cantidad de datos destinados al aprendizaje influye directamente en la capacidad de generalización de las redes neuronales [8]. Además, el posible ruido en las señales de oximetría representa otra limitación. Las propiedades de regularidad, variabilidad y complejidad medidas a través de las características extraídas podrían no ser reflejadas con fidelidad.

En resumen, la utilización conjunta de una red MLP y una red RBF ha permitido complementar las características de ambos clasificadores. El algoritmo obtenido como resultado de la combinación ha proporcionado una precisión de 86.8% y un AROC de 0.90. Por tanto, el método de ayuda al diagnóstico presentado podría ser de utilidad en la selección de pacientes destinados a la PSG.

De acuerdo a los resultados logrados en el presente estudio, se plantea para futuras investigaciones la evaluación de nuevas técnicas para la combinación de clasificadores. Algunas de las más conocidas son los sistemas de votación, la fusión de clasificadores generados mediante *bootstrap* (técnica conocida como *bagging*) o la utilización de una nueva red neuronal (*gating network*) para ponderar las salidas de los clasificadores [9]. De especial interés resultaría el análisis de la combinación de clasificadores implementados con características de entrada de diferente naturaleza. El objetivo sería evaluar el grado de complementariedad existente entre la información no lineal, espectral y temporal que puede obtenerse a partir de la señal de oximetría nocturna.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el proyecto de investigación VA108A06 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León.

Referencias

[1] Qureshi A, Ballard RD. Obstructive sleep apnea. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol 112, 2003, pp 643-51.

[2] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol 165, 2002, pp 1217-39.

[3] Bennet JA, Kinnear WJM. Sleep on the cheap: the role of overnight oximetry in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*, vol 11, 1999, pp 958-9.

[4] Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, Kristo DA. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest*, vol 120, 2001, pp 625-33.

[5] Zamarrón C, Gude F, Barcala J, Rodríguez JR, Romero PV. Utility of oxygen saturation and heart brate spectral analysis obtained from pulse oximetric recordings in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Chest*, vol 123, 2003, pp 1567-76.

[6] Álvarez D, Hornero R, Abásolo D, Del Campo F, Zamarrón C. Nonlinear characteristics of blood oxygen saturation from nocturnal oximetry for obstructive sleep apnoea detection. *Physiological Measurement*, vol 27, 2006, pp 399-412.

[7] Hornero R, Álvarez D, Abásolo D, Del Campo F, Zamarrón C. Utility of aproximate entropy from overnight pulse oximetry data in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 54, 2007, pp 107-13.

[8] Bishop CM. Neural networks for pattern recognition. Oxford University Press, Oxford UK, 1995.

[9] Haykin S. Neural networks: a comprehensive foundation. Prentice Hall Inc., New Jersey NJ, 1999.

[10] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, Del Campo F, López M, Zamarrón C. Radial basis function classifiers to help in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome from nocturnal oximetry. *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol 46, 2008, pp 323-332.

[11] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Services, Brain Research Institute, University of California, 1968.

[12] Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, vol 143, 1982, pp 29-36.

[13] Kirby SD, Danter W, George CFP, Francovic T, Ruby RRF, Ferguson KA. Neural network prediction of obstructive sleep apnea from clinical criteria. *Chest*, vol 116, 1999, pp 409-15.

[14] El-Solh AA, Mador MJ, Ten-Brock E, Shucard DW, Abul-Khoudoud M, Grant BJB. Validity of neural network in sleep apnea. *Sleep*, vol 22, 1999, pp 105-11.

Evolución del Estándar ISO/IEEE11073 para Interoperabilidad de Dispositivos Médicos Personales en Entornos Ubicuos

J. D. Trigo[1], J. Escayola[1], M. Martínez-Espronceda[2], I. Martínez[1], L. Serrano[2], S. Led[2], J. García[1]

[1] Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (Univ. Zaragoza) - c/ María de Luna, 3. 50018 - Zaragoza, Spain

[2] Dep. Ingeniería Eléctrica y Electrónica (Univ. Pública Navarra) - Campus de Arrosadía s/n. 31006 - Pamplona, Spain

{jtrigo, jescayola, imr, jogarmo}@unizar.es, {miguel.martinezdeespronceda, lserrano, sled}@unavarra.es

Resumen

Este artículo aborda la evolución del estándar ISO/IEEE11073 (X73) desde sus inicios para dotar de interoperabilidad a los dispositivos médicos en el punto de cuidado (Point-Of-Care, X73-PoC) hasta su reciente orientación a las comunicaciones de dispositivos médicos llevables (wearables) y con funciones Plug-and-Play (P&P) en entornos personales (Personal Health Devices, X73-PHD). Para ello, se detallan las principales modificaciones del modelo de comunicaciones de X73, la nueva pila de protocolos, y las reglas de diseño para el elemento central manager del sistema (Compute Engine, CE). Además, en este proceso de continua evolución, se apuntan las líneas de trabajo que se están llevando a cabo en los últimos meses desde la Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR/CTN139), el Comité Europeo de Normalización (CEN/TC251) y el grupo Continua Health Alliance. Por último, se valoran las posibilidades de implementación de X73-PHD en nuevos casos de uso para entornos ubicuos, y de implantación real sobre dispositivos médicos wearables y wireless CEs.

1. Introducción

Esta última década ha estado marcada por las continuas evoluciones tecnológicas en los servicios de e-Salud hacia nuevas redes de área personal y corporal (*Personal/Body Area Network*, PAN/BAN) centradas en el paciente y el uso de nuevos dispositivos médicos personales (*Personal Health Devices*, PHD) o llevables (*wearables*) marcados por las tecnologías *wireless*. En este proceso evolutivo, la interoperabilidad de equipos de distintos fabricantes a través de la estandarización, se ha convertido en requisito imprescindible para la telemedicina ubicua: u-Salud [1].

Este es un largo proceso que ha venido impulsado en las últimas décadas por el Comité Europeo de Estandarización (CEN) a través de su Comité Técnico 251 (CEN/TC251) [2], y por la Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR) a través de su Comité Técnico AEN/CTN139 [3]. Ambas organizaciones se encargan de la informática médica y las tecnologías de la información y las comunicaciones para la salud y, entre otras importantes actividades, colaboran en el desarrollo del conjunto de normas objeto de estudio en este artículo: la familia de normas ISO/IEEE11073 (X73). Esta familia X73 nace, en su primera versión X73-PoC [4], para interoperabilidad de dispositivos médicos en el punto de cuidado (*Point-Of-Car*e, PoC), y recientemente está evolucionando a X73-PHD [5], reorientada para cubrir también comunicaciones de dispositivos médicos llevables (*wearables*) con funciones *Plug-and-Play* (P&P) en entornos personales (*Personal Health Devices*, PHD).

Esta evolución de X73 persigue una arquitectura que no sólo posibilite la interoperabilidad de dispositivos médicos en el punto de cuidado, sino que garantice su portabilidad a otros entornos, situaciones, y casos de uso (servicios geriátricos y de rehabilitación, seguimiento de atletas, autocontrol personal de la salud, escenarios móviles, etc.), facilite la gestión remota (información médica, alarmas, patrones de comportamiento, etc.), e incorpore nuevas funcionalidades (*P&P*, *HotSwap*, etc.), tecnologías (Bluetooth, ZigBee, RFID), y dispositivos (PDAs, *SmartPhones*, microcontroladores, etc.).

Un hito importante en este proceso se da en junio de 2006 cuando 22 industrias líderes en tecnología y compañías de salud unen sus esfuerzos para formar una alianza abierta y sin ánimo de lucro: Continua Health Alliance [6]. Desde sus inicios, esta alianza ha crecido continuamente hasta alcanzar, en la actualidad, 36 compañías promotoras y otras 32 colaboradoras. Siguiendo su objetivo de "*establecer un ecosistema de sistemas de salud personal interoperables para permitir a personas y organizaciones una mejor gestión de su salud y bienestar*", la alianza no busca desarrollar nuevas normas sino consolidar al máximo e integrar las existentes; así como cerrar ciertos debates abiertos sobre *middleware, al* promover reglas comunes y estándares de interoperabilidad. Continua Health Alliance abarca desde los dispositivos médicos en el entorno del paciente hasta servicios *end-to-end* definiendo interfaces interoperables. Actualmente, varias tecnologías fijas y móviles están en fase de investigación para estandarizar la conectividad sobre diferentes interfaces: Bluetooth, USB, ZigBee o WiFi, para intercomunicación de dispositivos médicos con la plataforma de u-Salud, Ethernet (fija y móvil) o *Power Line Communications* (PLC) para redes *indoor* domiciliarias; y *Digital Suscriber Line* (xDSL), redes de fibra óptica (FTTx) o redes móviles (GPRS o UMTS) para redes de acceso al sistema final *end-to-end*. Además de los aspectos técnicos, uno de los objetivos claves de Continua Health Alliance es establecer un programa de certificación con su correspondiente logotipo oficial para el etiquetado de los dispositivos.

En la Sección II se revisa la norma X73-PoC y se desglosan los cambios introducidos hacia X73-PHD. En la Sección III se plantean algunos de los nuevos casos de uso contemplados para entornos ubicuos, detallando sus características técnicas y los dispositivos médicos que implican. La Sección IV valora los puntos abiertos y líneas de investigación que se trabajan actualmente dentro de CEN/TC251 y AEN/CTN139. Las conclusiones globales del trabajo se discuten en la Sección V.

2. Evolución de X73-PoC a X73-PHD

La familia de normas ISO/IEEE11073 (X73) ha sufrido un proceso evolutivo desde el comienzo de su desarrollo hasta la actualidad, en el que multitud de ingenieros han trabajado en paralelo con universidades, instituciones y entidades internacionales. Su primera versión X73-PoC [4], considerada como la vía europea de estandarización desde el Comité Técnico CEN/TC251 y detallada en [6]-[8], trataba la problemática de la interoperabilidad en la comunicación entre los diferentes dispositivos médicos (*Medical Devices*, MDs) en torno al paciente (en el PoC) y un elemento concentrador (denominado *gateway*) que centraliza los datos médicos adquiridos de cada uno de ellos y estandariza el formato de dicha información para su posterior envío hacia el hospital o el servidor de telemonitorización propio del servicio de e-Salud.

El posterior desarrollo de nuevos MDs *wearables*, con sensores de alta calidad y sobre tecnologías *wireless* (como Bluetooth o ZigBee), y el incremento de accesos de banda ancha a redes multimedia, aceleró la evolución del estándar X73 hacia una versión optimizada y adecuada a estas nuevas tecnologías y contextos ubicuos: X73-PHD. Así se llega a la situación actual, en la que la norma está evolucionando más rápido, como se recoge en los continuos avances del documento "*Draft Standard for Health informatics* IEEEP11073 - 20601 TM/D16" [5]. Con esta evolución cambia la arquitectura del protocolo, el modelo de comunicaciones *agente-manager*, la definición de una nueva máquina de estados finita (*Finite State Machine*, FSM), y las nuevas capas de transporte y de nivel físico que conforman la pila de protocolos X73-PHD. Por todo ello, se modifican las reglas de diseño para la implementación de cualquier sistema o solución de u-Salud basada en X73, foco central del trabajo del PHD *Working Group* (X73-PHDWG) [9].

En términos generales, X73-PHD posibilita la conexión entre MDs y sistemas externos (*Compute Engines*, CE) como extensión del denominado *gateway* en X73-PoC. Esto hace posible que se evolucione desde los casos de uso más conocidos y trabajados en soluciones de e-Salud (telemonitorización domiciliaria, seguimiento de ancianos o pacientes crónicos, etc.), hacia un nuevo contexto ubicuo de soluciones de u-Salud (proporcionado por X73-PHD) que abren el abanico de nuevos casos de uso a los que X73 debe dar respuesta: entrenadores personales, medicina deportiva, atención personalizada de pacientes, escenarios móviles con dispositivos *wireless*, etc.

Algunos de estos escenarios se analizan con más detalle en la sección siguiente. Sin embargo, su incorporación a un modelo de comunicaciones basado en estándares, no habría sido posible sin el diseño de una nueva arquitectura para la pila de protocolos X73. Esta nueva pila X73-PHD se ha dividido en tres niveles (ver Fig. 1):

- ***Device Specialization***. Un conjunto de modelos descriptivos que aglutina el total de objetos y atributos relacionados con los componentes de los dispositivos, como su diseño virtual (*Virtual* MD, VMD), la configuración del sistema (MD *System*, MDS), o las especificaciones de la métrica persistente (*PM-Store*).
- ***Optimized Exchange Protocol***. La parte principal del estándar. Consiste en un marco de terminología médica y técnica (*Domain Information Model*, DIM) que se encapsulará dentro de una trama (*Protocol Data Unit*, PDU). La versión previa de X73 definía esta parte como *Medical Device Data Language* (MDDL). Después un Modelo de Servicio define un conjunto de mensajes e instrucciones para obtener datos del agente basado en el DIM. Además, proporciona una conversión de datos de Sintaxis de Notación Abstracta (*Abstract Syntax Notation*, ASN.1) a una sintaxis de transferencia usando reglas de codificación (*Encoding Rules*, ER) optimizadas denominadas *Medical Device Encoding Rules* (MDER) además de reglas estándar de codificación básicas (*Basic* ER, BER) e incluso más soporte efectivo con las reglas de codificación de paquetes (*Packet* ER, PER). Los elementos de servicio (*Service Element, SE*) de la plataforma anterior que siguen siendo válidos son: *Remote Operation* (ROSE, optimizado para MDER), *Association Control* (ACSE) y *Common Management Information* (CMISE). Finalmente, el Modelo de Comunicación describe una conexión punto a punto basada en una arquitectura *agente-manager* a través de una máquina finita de estados (*Finite State Machine*, FSM).
- ***Transport Layer***. La transmisión de datos es independiente de la tecnología de transporte debido a que X73-PHD establece suposiciones que requieren un soporte directo por esta capa, para permitir que varios tipos de transporte puedan ser implementados. Por tanto, las especificaciones del tipo de capa de transporte quedan fuera del alcance de X73-PHD.

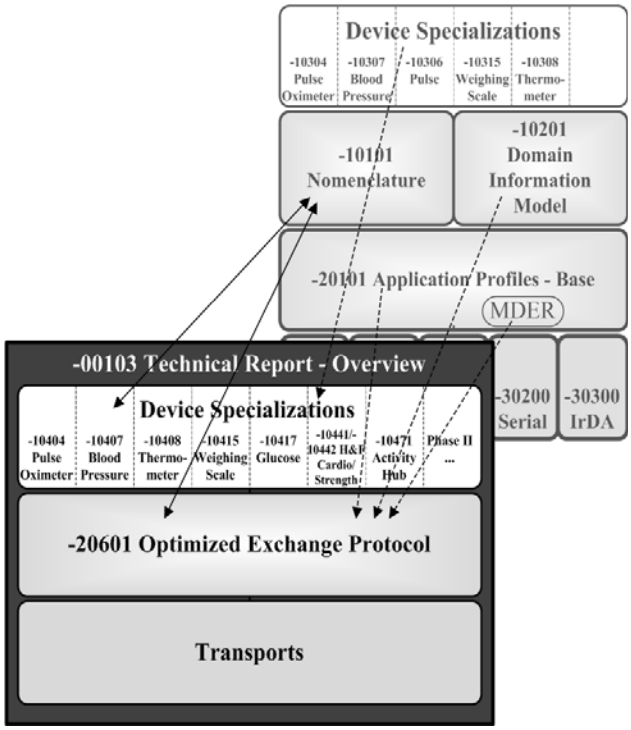


Fig. 1. Evolución de la pila de protocolos X73-PoC a X73-PHD

3. Nuevos casos de uso ubicuos: u-Salud

Siguiendo con las reflexiones planteadas en las secciones anteriores y analizadas desde las principales organizaciones citadas (Continua Alliance, CEN/TC251 y AEN/CTN139) los casos de uso (*Use Cases*, UCs) contemplados por X73-PHDWG para estandarización, como muestra Tabla I, diferencian entre servicios domiciliarios (e-Salud) y ubicuos (u-Salud) ya que están basados en tecnologías de transporte y de conexión claramente diferentes que, además, suelen incorporar MDs distintos. Así, a partir del modelo de comunicaciones *agente*/MD – *manager*/CE vía conexión directa establecido por X73-PHDWG, los datos médicos del paciente son adquiridos por los diferentes MDs incluidos para cada UC en la red PAN/BAN del paciente, y transmitidos en formato estándar al CE.

Desgraciadamente, de entre los MDs usados en la rutina clínica para servicios de medicina a distancia, todavía son mayoría los que no incorporan, entre sus características técnicas, las tecnologías que permiten ser compatibles con el estándar. Tabla II indica los MDs no compatibles-X73 con punto negro (●), los compatibles X73-PoC con punto blanco (○), y los compatibles X73-PHD con rombo (◊). Aún así, los fabricantes y empresas médicas trabajan en la línea de integración y estandarización y está previsto que, a finales de 2008, esté lista la primera versión del programa de certificación de forma que puedan lanzarse al mercado dispositivos certificados (al menos los más básicos para entornos domiciliarios) a comienzos de 2009.

La evolución del contexto de cuidado desde PoC hacia PHD (ver Fig.2), además de la diferenciación entre nuevos UCs, también lleva asociados cambios en el modelo X73.

Así, la optimización a X73-PHD para UCs domiciliarios (*indoor*) implica, entre otras ventajas, que los MDS no tienen por qué estar localizados permanentemente en la misma posición. La compatibilidad de dispositivos fijos y *wireless* permite desplazamientos de ubicación sin variar el modo de operación que se reconfigura automáticamente. Además, los MDs pueden ser interrogados por el CE mediante peticiones externas de supervisión para consultar los datos médicos adquiridos o gestionar los avisos y alarmas pre-configuradas, el calendario de toma de medidas establecido, los patrones de valores medidos, etc.

En esta misma línea, para UCs ubicuos los avances pasan por la implementación del CE en un dispositivo móvil (*SmartPhone*, PDA, *UltraMobile* PC, etc.), que recoge mediante conexión *wireless* (Bluetooth, ZigBee) los datos médicos y los re-envía a un servidor remoto mediante acceso *wireless* (GPRS, WiFi, UMTS) para su posterior procesado y almacenamiento. Esto permite monitorizar al paciente continuamente (durante traslados en ambulancia, viajes, paseos, o incluso momentos de ejercicio). Para conseguir implementar estos UCs, es clave disminuir la carga de procesado y consumo del protocolo X73-PHD que permita aumentar la autonomía de la batería; para ello, se buscan versiones más ligeras de X73-PHD, instalables en micro-controladores y que eviten al CE la mayor parte de funciones de control de flujo, errores, alarmas, etc. trasladándolas al servidor remoto mediante la elección de una adecuada tecnología de acceso *wireless*.

Tabla I: Casos de uso (UCs) y dispositivos médicos (MDs) recomendados para estandarización desde X73-PHDWG

e-Salud	UCs	seguimiento domiciliario de pacientes cardiacos, control de obesidad, hipertensión, diabetes, cuidado de ancianos, pacientes crónicos, ambientes inteligentes de teleasistencia, telemonitorización.
	MDs	tensiómetro, pulsioxímetro, espirómetro, adquisidor/monitor de ECG, dispositivo holter, glucómetro, báscula, monitor de respiración dispensador automático de medicamentos, detector de caída, entre otros.
u-Salud	UCs	entrenadores personales, medicina deportiva, atención personalizada y ubicua, escenarios inteligentes con dispositivos *wearables*.
	MDs	dispositivos *fitness* (bicicleta estática, máquina de andar), monitor de signos vitales de muñeca, tensiómetro portátil, pulsioxímetro portátil, glucómetro portátil, electrocardiógrafo portátil, monitor respiración portátil, entre otros.

Tabla II: Características técnicas de los principales MDs (asociados a cada UC) usados en servicios de medicina a distancia en España

MD/fabricante/modelo	conexión	X73
tensiómetro/OMRON/705IT,637IT(R7)	USB (RS-232)	◊○
tensiómetro/OMRON/resto de modelos (13)	N/A (pantalla)	●
tensiómetro/A&D/UA779,UA787,UA767	N/A (pantalla)	●
tensiómetro/Microlife/BP3AD1-1,BP3BTO-A	N/A (impresora)	●
pulsioxímetro/GMI/AVL912CO-O	N/A (impresora)	●
pulsioxímetro/GMI/AVLOMNI	USB	◊
pulsioxímetro/DatexOhmeda/3900,3775 (3740)	USB (IrDA)	◊○
pulsioxímetro/DatexOhmeda/resto de modelos (4)	N/A (pantalla)	●
pulsioxímetro/Diemer-Nellcor/NanoxI-II,Pox10,Capnox	IrDA	○
pulsioxímetro/Diemer-Nellcor/NPB290,NPB295N390	RS-232	○
pulsioxímetro/Diemer-Nellcor/resto de modelos (13)	N/A (pantalla)	●
pulsioxímetro/MCC/PO-300	RS-232	○
glucómetro/ACCU-CHEK/CompactPlus,Aviva(Sensor)	IrDA (RS-232)	○
espirómetro/Diemer/D-111,D-120,D-600 (AB-II)	RS-232	○
espirómetro/Diemer/D-70,DO,MicroSpiroHI-701	N/A (impresora)	●
espirómetro/RespironicsNovametrix/610,710,715	USB (RS-232)	◊○
espirómetro/MIR/MiniSpir(SpiroBankG,SpiroLab)	USB (RS-232)	◊○
espirómetro/MIR/SpiroBankII,SpiroLabIII	USB, Bluetooth	◊
electrocardiógrafo/Diemer/MP800,1000 (700)	RS-232 (N/A)	○●
electrocardiógrafo/Diemer/AR600,AR1200,AR2100	IrDA	○
electrocardiógrafo/OMRON/HCG-801	USB	◊
electrocardiógrafo/BIOX/CB-2300-A	USB	◊
electrocardiógrafo/CardioLine/Δ1Plus,Δ3Plus,Δ3/6Plus	RS-232	○
dispensador medicamentos/E-Pill/CompuMed,MD2	N/A (pantalla)	●
dispensador medicamentos/MedReady/Plus,Flashing	módem(pantalla)	●

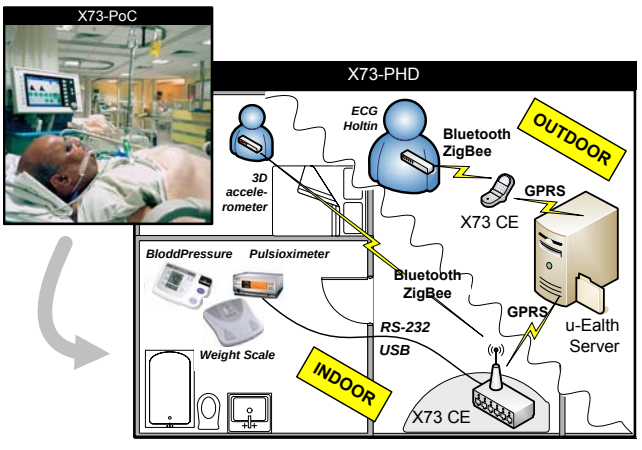


Fig. 2. Cambio en el contexto del punto de cuidado (PoC) al concepto ubicuo de red personal de paciente (PHD) para los nuevos UCs

4. Puntos abiertos y nuevas tendencias

En este proceso de continuas evoluciones del estándar dentro de los grupos de trabajo Continua Health Alliance, CEN/TC251, AEN/CTN139 y X73-PHDWG, se viene detectando que hay una serie de avances que deben darse para conseguir la implantación definitiva de X73-PHD en soluciones transferibles al sistema sanitario. Algunos de estos puntos abiertos se analizan a continuación:

- Conseguir desarrollar diseños óptimos de la pila de protocolos X73-PHD y su modelo de comunicaciones que permitan su posterior implementación en un microcontrolador para poder implantarlo en dispositivos CE *wireless* (miniPCs, teléfonos móviles, *SmartPhones*, PDAs, etc.) considerando las distintas tecnologías de transporte y nivel físico, y los diferentes sistemas operativos (*Windows Mobile*, *Android*, *Symbian*, etc.). Por ejemplo, al conectar MDs con interfaces físicos diferentes (uno USB y otro Bluetooth) a un mismo CE, éste ha de comunicarse con ambos MDs de forma transparente a cada uno de los protocolos de transporte. Para ello, los diseños deberían basarse en una arquitectura flexible que incluya una capa genérica gestora (*handler*) del nivel de transporte.
- Soportar la conexión de múltiples MDs a uno o varios CEs, implementando un gestor de estados tal que lea los parámetros de configuración de cada MD y los incorpore a una base de datos para garantizar las funcionalidades *Plug-and-Play*. Esto enlaza con el punto anterior desde la perspectiva de X73-PHD. Esta problemática, planteada en el CEN, analizaba que, ante la lentitud de estandarización de la norma, debía existir un adaptador/concentrador de MDs que aglutinará la gestión de cada MD. De esta forma, por ejemplo, si un MD se actualiza, este concentrador podría conectarse a la web del fabricante, descargarse las actualizaciones oportunas, y enviar los parámetros correctos al MD creando una base de datos para gestionar cada MD.
- Seguir desarrollando todas las funcionalidades propias de gestión de alarmas, control de flujo, asignación de prioridades en la comunicación, detección de umbrales en los datos adquiridos, etc. que posibiliten la implantación real en MDs comerciales y, por tanto, su transferencia al sistema sanitario.
- Integrar la nomenclatura definida por X73-PHD con otros estándares desarrollados para comunicación y representación de señales biomédicas más complejas, como el electrocardiograma (ECG). En los últimos años, algunos estándares se han enmarcado en el ámbito de la señal electrocardiográfica como, por ejemplo, el SCP-ECG (estándar europeo), HL7 aECG (americano), o MFER (japonés). Recientemente, la última versión del estándar SCP (EN1064:2005+A1:2007) se ha aprobado como parte de la familia de estándares X73 (ISO/DIS 11073-91064). Esto permitirá la transmisión de señales electrocardiográficas conforme al estándar SCP-ECG en el marco de la interoperabilidad de X73. Sin embargo, muchos aspectos continúan abiertos. La armonización de la terminología entre SCP-ECG y X73 o el estudio del intercambio de mensajes entre *cart* y *host* (*agent* y *manager*, en X73) son algunos de los aspectos más importantes. Es importante también evaluar el uso de SCP-ECG en el universo X73, así como su capacidad para gestionar la adquisición y almacenamiento de ECGs. Otro punto importante es el estudio de la adquisición, transmisión y almacenamiento de ECGs *short term* en entornos *best-effort* en tiempo real. Para soportar las necesidades de transmisión SCP, diversas propuestas deberían hacerse en el VMD X73 del ECG.

5. Conclusiones

Las continuas evoluciones de X73 permiten desarrollar soluciones estándares de e-Salud en el punto de cuidado (PoC) a la vez que migrar a nuevos casos de usos ubicuos (u-Salud) para redes personales y dispositivos *wearables* (PHD). Las líneas abiertas de investigación pasan por la implantación en micro-controladores, la multiplexación de dispositivos, la gestión remota y la integración con señales a tiempo real en entornos de aplicación cuyos marcos están aún por definir. Todo ello ha de completarse con otras acciones a diferentes niveles para que la adopción del estándar en los fabricantes sea mayoritaria y las soluciones sean transferibles al sistema sanitario.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por los proyectos TSI2007-65219-C02-01 y TSI2005-07068-C02-01 de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) y Fondos Europeos para el Desarrollo Regional (FEDER), PET2006-0579 del Programa de Estímulo de Transferencia de Resultados de Investigación (PETRI), una beca FPI a M.Martínez-Espronceda (res. 1342/2006 de la Universidad Pública de Navarra), y una beca a Jesús Trigo (ref. IT7/08) de Diputación General de Aragón (DGA), Consejo Asesor de Investigación y Desarrollo (CONAID) y Caja de Ahorros de la Inmaculada (CAI).

Referencias

[1] L. Schmitt, T. Falck, F. Wartena, D. Simons, "Towards Plug-and-Play Interoperability for Wireless Personal Telehealth Systems", *Int. Workshop Wearable Body Sensor Networks*, 13:257-263, 2007.

[2] Comiteé European Normalisation/TechnComm251 (CEN/TC251). http://www.cen.eu – http://www.centc251.org. Last access: 06/08.

[3] Asoc. Española Normalización (AENOR/CTN139) http://www.aenor.es/desarrollo/inicio/home/home.asp. Last access: 06/08.

[4] ISO/IEEE11073 Point-of-Care Medical Device Communication standard (X73-PoC). Health informatics. [Part 1. Medical Device Data Language (MDDL)] [Part 2. Medical Device Application Profiles (MDAP)] [Part 3. Transport and Physical Layers]. http://www.ieee1073.org. See also the previous standards: IEEE13734-VITAL and ENV13735-INTERMED of CEN/TC251, http://www.medicaltech.orgh. Last access: 06/08.

[5] ISO/IEEE11073 - Personal Health Devices standard (X73-PHD). Health informatics. [P11073-00103. Technical report - Overview] [P11073-104xx.Device specializations][P11073-20601.Application profile-Optimized exchange protocol].IEEE Standards Association webpage: http://standards.ieee.org/. Last access: 06/08.

[6] Continua Health Alliance. http://www.continuaalliance.org/home/. Last access: 06/08.

[7] M. Galarraga *et al.*, "Standards for medical device communication: X73 PoC-MDC," *Medical & Care Compunetics 3. IOS Press – Studies in Health Technology and Informatics*, 121:242-256, 2006.

[8] I. Martínez *et al.*, "Propuesta de plataforma de telemonitorización según la norma ISO/IEEE 11073 y su adecuación a casos de uso habituales", *XXV Congreso Anual SEIB*, pp. 330-383, 2007.

[9] I. Martinez, *et al.*, "Implementation of an end-to-end standard-based patient monitoring solution," *IET Communications* 2(2):181-191, 2008.

[10] M. Clarke *et al.*, "Developing a standard for personal health devices based on 11073," *Int Conf IEEE EMBS,* pp.6174-76, 2007.

Efectos de la Edad Sobre la Estructura Fractal de la Variabilidad de Frecuencia Cardíaca

O. Barquero Pérez[1,2], J.P. Marques de Sá[2,3], J.L. Rojo Álvarez[1], R. Goya Esteban[1,2]

[1]Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad Rey Juan Carlos, Fuenlabrada, España,
{obarquero,rebegoya}@gmail.com, joseluis.rojo@urjc.tsc
[2]INEB-Instituto Nacional de Engenharia Biomédica, Porto, Portugal,
[3]Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto, Porto, Portugal, jmsa@fe.up.pt

Resumen

El análisis de fluctuaciones sin tendencias (Detrended Fluctuation Analysis, DFA) tiene como objetivo cuantificar las propiedades de correlación fractal y la detección de correlaciones de largo plazo en series temporales no estacionarias. Este método ha sido ampliamente utilizado para la caracterización de la variabilidad de frecuencia cardíaca (VFC), y ha mostrado buenos resultados en estratificación de riesgo de muerte súbita cardíaca. Sin embargo, el significado fisiológico de los índices DFA y su relación con la edad no han sido aún completamente esclarecidos. Dado que en la literatura se ha documentado la existencia de pérdida de complejidad en la regulación fisiológica en personas de edad avanzada, planteamos como hipótesis que los índices DFA pueden variar significativamente a causa del envejecimiento. Se calcularon el exponente de Hurst (estimado mediante el método DFA) y los índices DFA α_1 y α_2 para evaluar la VFC en sujetos sanos y en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC), y se analizó la dependencia de estos índices con la edad en ambos grupos. Los resultados indican que sólo el índice α_2 y el exponente de Hurst, y únicamente en sujetos sanos, poseen capacidad de discriminación significativa para distinguir entre grupos de sujetos jóvenes y mayores. Además, estos dos índices aumentan con la edad. La pérdida de complejidad debida al envejecimiento puede ser cuantificada por los cambios en los índices α_2 y exponente de Hurst.

1. Introducción

Se ha descrito ampliamente en la literatura que el ritmo cardíaco en personas sanas muestra un comportamiento complejo, el cual comprende correlaciones temporales tanto de corto como de largo plazo [1]. El método de análisis de fluctuaciones sin tendencias (Detrended Fluctuation Analysis, DFA) es un procedimiento que cuantifica las propiedades de correlación fractal en series temporales fisiológicas de carácter no estacionario [2], y ha sido especialmente aplicada a señales de Variabilidad de Frecuencia Cardíaca (VFC). Aunque se ha conjeturado la existencia de una pérdida de complejidad en la regulación fisiológica como consecuencia del envejecimiento, el efecto de este último sobre la dinámica compleja del ritmo cardíaco, y por lo tanto el significado fisiológico de los cambios en los índices DFA y su relación con la edad no han sido todavía completamente elucidados. [3, 4].

El propósito de este trabajo es estudiar la relación entre el envejecimiento y los cambios que provoca en los índices DFA y en el exponente de Hurst (H). Para obtener una descripción cuantitativa adecuada de esta relación, se analizaron dichos índices tanto en sujetos sanos como en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC).

La estructura del artículo es la siguiente. En la Sección 2, se resume el algoritmo del método DFA para el análisis de la VFC. En la Sección 3, se describe el conjunto de datos utilizados en el estudio, así como el esquema de análisis de los mismos. A continuación, en la Sección 4, se presentan los resultados más relevantes en cuanto al comportamiento de los índices DFA en función de la edad, así como en términos de sus propiedades de discriminación. Finalmente, la última sección recoge la discusión y las conclusiones del estudio.

2. Índices DFA y Exponente de Hurst

El DFA es un método consolidado para evaluar y cuantificar las correlaciones de corto y largo plazo en series temporales no estacionarias [2]. El algoritmo determina el comportamiento de escala de la serie temporal mediante el cálculo de un exponente de escala, α, a partir de un proceso en tiempo discreto de longitud N. Sea una señal de VFC, denotada por $x(n)$ que representa el n-ésimo intervalo RR entre latidos consecutivos de un registro de ECG. El procedimiento del método DFA consiste en cuatro pasos. En el primer paso, la serie se integra como sigue:

$$y(k) = \sum_{i=1}^{k} (x(i) - \bar{x}) \tag{1}$$

donde $\bar{x}$ es el promedio de los intervalos RR. En el segundo paso, la serie temporal integrada $y(k)$ se divide en N_s segmentos no solapados de igual longitud s. En el tercer paso, se ajusta una recta de regresión mediante el método de mínimos cuadrados a cada segmento. La coordenada y de la recta de regresión se denota por $y_s(n)$, y representa la tendencia lineal para cada segmento. En el último paso, se cuantifica la fluctuación del error cuadrático medio $F(s)$

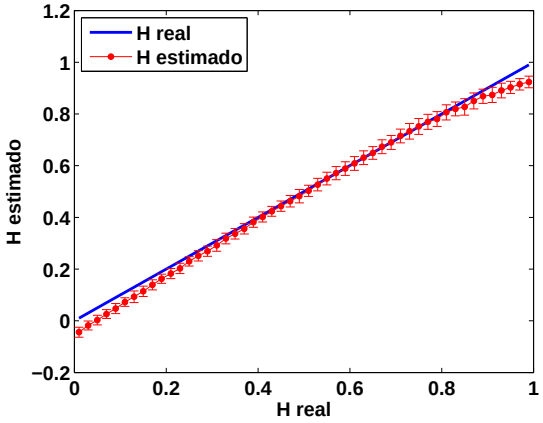


Figura 1. Evaluación del desempeño del método DFA para la estimación de H. En rojo, la media y la desviación estándar de las estimaciones de H mediante DFA. En azul, el valor real de H.

de la serie integrada sin tendencia, es decir,

$$F(s) = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{k=1}^{N}\left(y(k) - y_s(k)\right)^2} \qquad (2)$$

Este cálculo se repite para todas las escalas, es decir, para todas las longitudes de segmentos. El procedimiento conduce a una relación entre $F(s)$ (fluctuación del error cuadrático medio según la escala) y la longitud de los segmentos s. Si los datos originales son autosimilares, $F(s)$ evoluciona con respecto a s siguiendo una ley de potencia, esto es,

$$F(s) \propto s^{\alpha} \qquad (3)$$

donde el exponente de escala α se relaciona con H mediante la relación $\alpha = H + 1$. Por lo tanto, es posible estimar el H utilizando el método DFA.

El índice α cuantifica las propiedades de correlación de las series temporales. Por ejemplo, un índice $\alpha = 1{,}5$ $(H = 0{,}5)$ indica que los incrementos sucesivos están incorrelacionados, lo que corresponde a un movimiento Browniano [5]. Valores del exponente de escala tales como $1 < \alpha < 1{,}5$ $(0 < H < 0{,}5)$ indican un comportamiento anti-persistente. Por contra, valores como $1{,}5 < \alpha < 2$ $(0{,}5 < H < 1)$ indican correlaciones persistentes de largo plazo. En la práctica, el exponente de escala se puede estimar como la pendiente de la recta de regresión ajustada a la representación en escala bi-logarítmica de la función del error cuadrático medio, $F(s)$ vs s.

La Figura 1 representa el resultado de una prueba para evaluar la capacidad del método DFA para estimar H; se trata de una simulación Monte-Carlo simple, que utiliza como señal sintética el movimiento Browniano fraccionario (mBf), que es un modelo usual para señales autosimilares con H conocido; se obtuvieron 100 realizaciones del mBf para 100 valores diferentes de H, y se estimó dicho parámetro mediante DFA para cada una de las realizaciones. En la Figura 1 se representan la media y desviación estándar de la estimación, en rojo, junto con la recta de valores reales de H, en azul. Se puede observar que el método DFA subestima para valores reales de H extremos, esto es, cercanos a 0 y a 1, por lo que puede dar incluso origen a estimaciones de H negativas.

En la literatura se ha documentado el comportamiento *bi-escala* (*bi-fractal*) presente en las señales de VFC, y también se encuentran frecuentemente afirmaciones sobre la posibilidad de una naturaleza multifractal de dicha señal [2, 6]. Por lo tanto, se hace necesaria la utilización de, al menos, dos exponentes de escala para caracterizar de forma adecuada las propiedades de correlación fractal de la señal de VFC a diferentes escalas, uno para corto plazo, denotado por α_1, y otro para largo plazo, denotado por α_2. Es probable que el cambio de exponente se deba a que en escalas temporales pequeñas, menos de una veintena de latidos, las fluctuaciones del ciclo cardíaco están asocidas principalmente al ciclo respiratorio, dando origen a oscilaciones suaves. Mientras que para escalas mayores dominan principalmente las fluctuaciones debidas al sistema dinámico complejo que regula el ritmo cardíaco. En la práctica, α_1 se estima mediante el ajuste de una recta de regresión a la representación gráfica de $\log F(s)$ vs $\log s$ para las escalas $4 \leq s \leq 16$ (es decir, para segmentos con menos de 16 latidos), mientras que α_2 se obtiene de forma similar para escalas $16 \leq s \leq N/4$.

3. Bases de Datos y Análisis con DFA

En este trabajo, se ha aplicado el método DFA a series de intervalos RR obtenidas de registros Holter de 24 horas, en sujetos sanos y en pacientes con IC. Los datos se descargaron desde Physionet (http://physionet.org) [7]. El conjunto de datos para el grupo de sanos contenía 72 registros, con edades comprendidas entre 20 y 76 años, mientras que el del grupo de IC contenía 43 registros, con edades entre 22 y 79 años.

Todos los artefactos, latidos mal detectados y éctopicos fueron excluidos previamente de los registros. Adicionalmente, los registros fueron filtrados de forma que los intervalos RR menores que 200 ms y mayores que 2000 ms fueran excluidos, así como aquellos que diferían más de un 20 % del intervalo RR previo o posterior [8].

En el esquema de análisis de los datos, en primer lugar se estudiaron las capacidades de discriminación de los índices DFA y de H para distinguir entre sujetos jóvenes y mayores. Para ello, el conjunto de datos se dividió en dos grupos: grupo de jóvenes, de 20 a 50 años, y grupo de mayores, de 51 a 80 años. La significación estadística se comprobó mediante la utilización de la prueba de la t de Student. El objetivo de este análisis fue dilucidar si el cambio en el valor de los índices entre sujetos jóvenes y mayores es significativo, es decir, si la pérdida de complejidad debida a la edad se refleja en una variación significativa de las propiedades de correlación fractal.

Adicionalmente, se estudió la relación entre los índices utilizados y la edad mediante análisis de regresión lineal entre los índices y la edad. Dicha dependencia se cuantificó mediante la pendiente de la recta de regresión (variación del índice por año) y el coeficiente de determinación. El obje-

tivo de este análisis fue cuantificar el cambio de las propiedades de corelación de la señal de VFC en función de la edad, es decir, determinar cómo evoluciona el cambio en los índices (si éste ocurre) con el envejecimiento.

4. Resultados

Los valores medios y desviaciones típicas para la comparación entre jóvenes y mayores de los índices DFA, α_1 para escalas comprendidas 4 y 16 muestras y α_2 para escalas mayores que 16 muestras, y para H, se resumen en la Tabla 1. Las diferencias entre el grupo de jóvenes y de mayores fueron significativas sólo para H y α_2, y únicamente en el caso de los sujetos sanos. Ninguno de los índices mostró diferencias significativas entre estos grupos para pacientes con IC. Sin embargo, aunque en la literatura [9] y en nuestros resultados α_1 ofreció los mejores resultados discriminando sujetos sanos de patológicos, éste no mostró diferencias significativas entre jóvenes y mayores. Este hecho sugiere que la pérdida de complejidad debida a la edad se debe principlamente a la ruptura de las correlaciones de largo plazo, más que a las correlaciones de corto plazo.

La Figura 2 muestra los diagramas de caja para H y para α_1. La distribución de H fue bastante similar para el grupo de mayores sanos y para los grupos de mayores y jóvenes con IC, mientras que la distribución para el grupo de sujetos jóvenes sanos fue significativamente menor que los anteriores. Este comportamiento sugiere que la pérdida de complejidad debida a la IC y al envejecimiento causa efectos similares en el cambio del valor de H. Las distribuciones de α_1 para los grupos de jóvenes y mayores, tanto para sanos como para pacientes de IC, fueron bastante parecidas, es decir, no se obtuvieron diferencias significativas. Este comportamiento parece sugerir que la pérdida de complejidad debida a la IC causa la ruptura de las propiedades de correlación fractal caracterizadas por α_1, y que además afecta de forma similar al grupo de jóvenes y mayores, mientras que la cuantificación por α_1 de la pérdida de complejidad debidida al envejecimiento no proporcionó diferencias estadísticamente significativas, es decir, el envejecimiento parece preservar las propiedades de correlación fractal cuanficadas por dicho índice en sujetos sanos.

El índice de variación por año y el coeficiente de determinación para los índices DFA (α_1 y α_2) y H en cuanto a su dependencia con la edad se resumen en la Tabla 2. H y α_2 fueron los únicos que mostraron un crecimiento constante (relación lineal) en función de la edad, y sólo para sujetos

	Jóvenes	Mayores	ΔMedia
α_1 Sanos	$1{,}245 \pm 0{,}162$	$1{,}272 \pm 0{,}155$	0,026
α_2 Sanos	$\mathbf{1{,}005 \pm 0{,}052}$	$\mathbf{1{,}089 \pm 0{,}065}$	**0,084**
H Sanos	$\mathbf{0{,}042 \pm 0{,}043}$	$\mathbf{0{,}124 \pm 0{,}046}$	**0,081**
α_1 IC	$0{,}929 \pm 0{,}279$	$0{,}977 \pm 0{,}237$	0,048
α_2 IC	$1{,}099 \pm 0{,}115$	$1{,}118 \pm 0{,}094$	0,019
H IC	$0{,}113 \pm 0{,}061$	$0{,}135 \pm 0{,}060$	0,022

Tabla 1. *Media$\pm$desviación típica de los índices DFA y de H. Las diferencias significativas ($p < 0{,}001$) entre los grupos de jóvenes y mayores han sido resaltadas.*

	Índ. Variación/año	Coef. Determinación
α_1 Sanos	≈ 0	0,010
α_2 Sanos	**0,0023**	**0,264**
H Sanos	**0,0023**	**0,398**
α_1 IC	$-0{,}0011$	0,003
α_2 IC	1,017	0,041
H IC	1,071	0,041

Tabla 2. *Índice de variación/año y coeficiente de determinación para los índices DFA y H para sujetos sanos y con IC. Los resultados significativos ($p < 0{,}001$) han sido resaltados.*

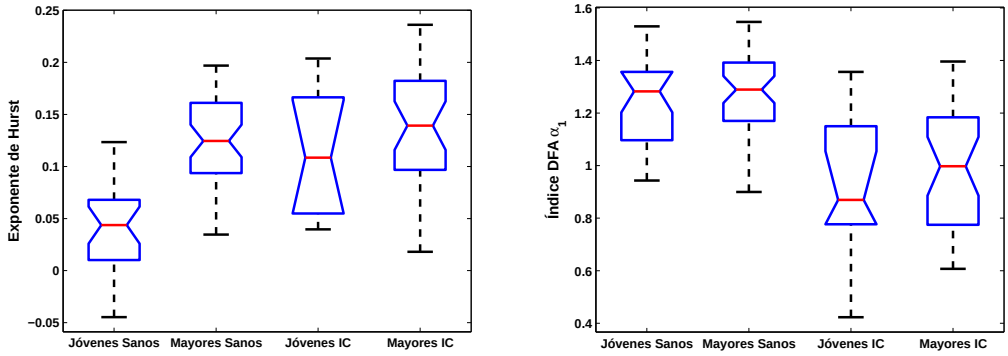
sanos. El índice DFA α_1 reveló un valor constante, independiente de la edad, lo que sugiere que el envejecimiento preserva las propiedades de correlación fractal cuantificadas por este índice, viniendo a confirmar el análisis previo (Figura 2(b)). Todos los índices analizados mostraron una variación con la edad para pacientes de IC que o bien no puede ser explicada mediante una relación lineal, o bien no existe. La Figura 3 muestra la relación con la edad de H y α_1 para sujetos sanos.

5. Discusión y Conclusiones

En este trabajo, hemos utilizado los índices DFA α_1, para escalas temporales pequeñas, menores que 16 intervalos RR y α_2, para escalas superiores a 16 intervalos RR, junto con H, con el objetivo de estudiar la dependencia con la edad de la estructura fractal de la VFC, tanto en sujetos sanos como en pacientes con IC. Primeramente, hemos analizado las diferencias entre jóvenes y mayores, y hemos encontrado que α_2 y H mostraban diferencias significativas entre estos dos grupos, pero sólo en sujetos sanos, mientras que α_1 no mostraba diferencias significativas en ningún caso. Estos resultados sugieren que la pérdida de complejidad debida el envejecimiento causa una ruptura en las propiedades de correlación fractales caracterizadas por α_2 y H, es decir, las correlaciones de largo plazo, mientras que preserva las propiedades fractales caracterizadas por α_1, es decir, las correlaciones de corto plazo en sujetos sanos.

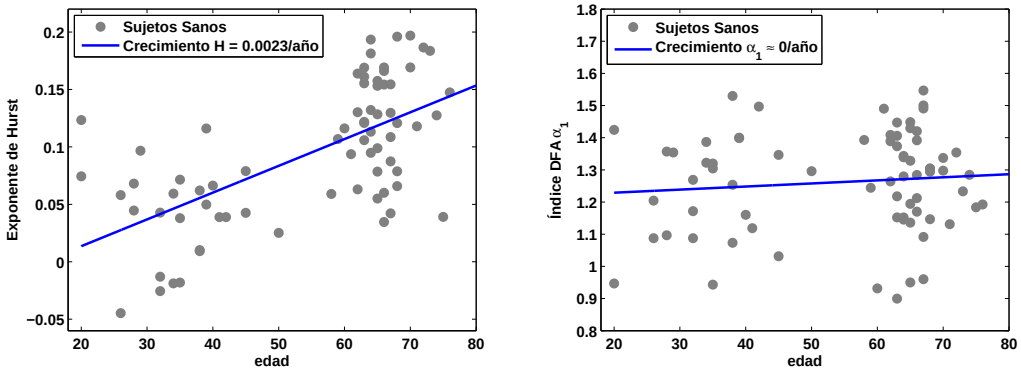
Finalmente, hemos estudiado la evolución de estos índice en función de la edad. Hemos encontrado que tanto α_2 como H revelaban un crecimiento continuo con la edad, mientras que α_1 mostraba un comportamiento constante, independiente de la edad, dándose todos estos resultados únicamente en sujetos sanos. Podemos concluir que, en sujetos sanos, las propiedades de correlación fractal, caracterizadas por α_1, son preservadas con el envejecimiento, mientras que aquellas caracterizadas por H y α_2 no son preservadas.

Son necesarios estudios adicionales, con poblaciones de sujetos sanos más representativas, para obtener una mejor y más precisa descripción de los cambios debidos al envejecimiento en los exponente de escala (índices DFA y H), que permitiera, idealmente, construir una curva etaria de estos índices para sujetos sanos. El objetivo último es esclarecer las relaciones fisiológicas entre los cambios en dichos índices, de forma que se pudiesen utilizar no sólo como meros indicadores numéricos, sino que además tuviesen utilidad en la práctica clínica. Para este propósito,



(a) (b)

Figura 2. *Diagramas de caja que muestra la distribución de H (a) y de α_1 (b), para los grupos de jóvenes frente a mayores, y para sujetos sanos frente a pacientes de IC. H muestra una diferencia significativa entre jóvenes y mayores para sujetos sanos, que no es mostrada por α_1. En cambio, α_1 presenta diferencias significativas entre sujetos sanos y pacientes con IC.*



(a) (b)

Figura 3. *Dependencia con la edad de H (a), y de α_1 (b), para sujetos sanos. H muestra un crecimiento constante, mientras que α_1 revela un comportamiento independiente de la edad.*

podría considerarse, por ejemplo, el uso de modelos matemáticos con una descripción detallada de los procesos de regulación del sistema circulatorio, para comprender mejor la correlación entre la información proporcionada por los índices fractales y los procesos fisiológicos de regulación cardiovascular [10].

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Proyecto de Investigación TEC-2007-68096-C02-TCM del Ministerio de Ciencia y Tecnología.

Referencias

[1] Goldberger AL. Nonlinear dynamics, fractals, and chaos theory: Implications for neuroautonomic heart rate control in health and disease. In Bolis C, Licinnio J (eds.), The Autonomic Nervous System. Geneva: World Health Organization, 1999.

[2] Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, vol 5, 1995, pp 82-87.

[3] Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, Stanely HE. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol 99, sup 1, 2002, pp 2466-2472.

[4] Berger RD. Broken fractals: Where's the break?. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol 12, sup 1, 2001, pp 33-35.

[5] Mandelbrot BB, van Ness JW. Fractional Brownian motions, fractional noises and applications. *SIAM Review*, vol 10, 1968, pp 422-437.

[6] Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, Stanley HE. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*, vol 399, 1999, pp 461

[7] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. Physiobank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, vol 101, sup 23, 2000, pp e215-e220.

[8] Malik M, Cripps T, Farrell T, Camm A. Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. A comparison of different data-processing methods. *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol 27, 1989, pp 603-621.

[9] Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Mesurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *Journal of Elecrocardiology*, vol 36, 2003, pp 95-99.

[10] Rojo-Álvarez JL, Sánchez-Sánchez A, Barquero-Pérez O, Goya-Esteban R, Everss E, Mora-Jímenez I, García-Alberola A. Analysis of Physiological Meaning of Detrended Fluctuation Analysis in Heart Rate Variability Using a Lumped Parameter Model. *Computers in Cardiology*, vol 34, 2007, pp 25-28

Implementación de una Plataforma Ubicua de Monitorización de Pacientes basada en el Estándar ISO/IEEE11073

J. Escayola[1], M. Martínez-Espronceda[2], I. Martínez[1], L. Serrano[2], J.D. Trigo[1], S. Led[2], J. García[1]

[1] Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (Univ. Zaragoza) - c/ María de Luna, 3. 50018 - Zaragoza, Spain

[2] Dep. Ingeniería Eléctrica y Electrónica (Univ. Pública Navarra) - Campus de Arrosadía s/n. 31006 - Pamplona, Spain

{jescayola, imr, jtrigo, jogarmo}@unizar.es, {miguel.martinezdeespronceda, lserrano, sled}@unavarra.es

Resumen

Este artículo aborda la implementación de una plataforma ubicua de monitorización de pacientes basada en el estándar ISO/IEEE11073 (X73) para interoperabilidad de dispositivos médicos. Para ello, se analiza la evolución tecnológica de X73, orientada a entornos ubicuos y dispositivos llevables (Personal Health Devices, X73-PHD), y abierta a nuevas funcionalidades. Tras presentar la arquitectura básica, se detalla la implementación de la plataforma que posibilita el desarrollo de sistemas end-to-end basados en estándares. Se analiza el diseño e implementación del modelo agente-manager, particularizado en X73-PHD al protocolo de comunicación entre un dispositivo médico (Medical Device, MD) y un gateway concentrador (Compute Engine, CE). Por último, se valoran los resultados obtenidos orientados a los nuevos casos de uso para entornos ubicuos y a la implantación sobre dispositivos wireless, objetivo clave dentro del Comité Europeo de Normalización.

1. Introducción

En los últimos años las implementaciones de servicios de e-Salud se han enfocado al control centralizado de los pacientes en los hospitales o a su posterior seguimiento domiciliario. Sin embargo, cada vez son más los casos de uso que demandan servicios ubicuos, independientes de la localización, en los que las nuevas tecnologías se adapten al escenario específico creado alrededor del paciente que se coloca en el centro del sistema sanitario. Así surge el concepto de redes de área personal y corporal (*Personal/Body Area Network*, PAN/BAN) y el uso de nuevos dispositivos médicos personales (*Personal Health Devices*, PHD) o llevables (*wearables*) marcados por el gran auge de las nuevas tecnologías *wireless*.

Uno de los grandes retos en este contexto tecnológico es lograr interoperabilidad entre estos dispositivos médicos. Tradicionalmente el papel del ingeniero biomédico se basaba en una labor técnica que, a menudo, quedaba reducida al mantenimiento de los equipos ante eventuales fallos o su renovación y actualización. Cada fabricante realizaba un equipo propio y el hospital que utilizaba dicho dispositivo quedaba sujeto a sus condiciones, lo que implicaba grandes barreras y limitaciones para avanzar en soluciones de e-Salud homogéneas y globales. Ante esta situación, la interoperabilidad entre equipos de distintos fabricantes a través de la estandarización de protocolos, se convierte en un requisito básico para avanzar hacia la telemedicina ubicua: u-Salud [1].

Este es un largo proceso impulsado por el Comité Europeo de Estandarización (CEN/TC251) [2] y por la Asociación Española de Normalización (AENOR/CTN139) [3] que colaboran en el desarrollo del estándar ISO/IEEE11073 (X73): en su primera versión para interoperabilidad de dispositivos médicos en el punto de cuidado (*Point-Of-Care*, X73-PoC) [4], y recientemente reorientado para dispositivos médicos llevables (*wearables*) en entornos personales (*Personal Health Devices*, X73-PHD) [5].

Existen contribuciones previas de implementación [6]-[7], desarrolladas en EE.UU. por el grupo de investigación del Dr. Warren, que estudian la viabilidad de implantar estándares en entornos sanitarios e implementan plataformas similares de monitorización de pacientes en el PoC. Sin embargo, hasta el trabajo del PHD Working Group (WG) [8] no encontramos antecedentes europeos en este campo, ni tampoco propuestas de soluciones globales extremo a extremo que introduzcan nuevos casos de uso de monitorización de pacientes en entornos ubicuos y que estén orientadas a ser compatibles con la nueva versión de la norma X73-PHD, como se plantea en este artículo.

Así, y a partir de desarrollos anteriormente publicados [9]-[10], en los que se presentaba una propuesta de diseño basada en estándares extremo a extremo, en este artículo se avanza en la implementación de dicha plataforma. Su diseño y la arquitectura implementada ha de permitir la integración tanto de X73-PoC como de X73-PHD. Además, se debe adaptar a las futuras actualizaciones de la norma, por lo que el nuevo diseño propuesto ha de contemplar las futuras necesidades y permitir a la par la investigación, la experimentación de los más recientes estándares de tecnología médica, y su demostración en un entorno de pruebas integrado.

En la Sección II se presenta la arquitectura básica de la plataforma diseñada. En la Sección III se describe la implementación de la solución propuesta, detallando sus características técnicas y los aspectos claves que se han desarrollado para cumplir el estándar X73. La Sección IV valora y discute los resultados de esta implementación orientada a X73-PHD y analiza la incorporación de las nuevas funcionalidades en lo que constituirá la versión final de este trabajo de cara a convertirse en una solución transferible al sistema de salud. Las conclusiones globales del trabajo se discuten en la Sección V.

2. Arquitectura de la plataforma

La arquitectura básica de la plataforma ubicua de monitorización (ver Fig. 1) se basa en un elemento concentrador (*Compute Engine,* CE) que recopila toda la información adquirida por los diferentes dispositivos médicos (*Medical Devices*, MDs) de seguimiento del paciente que conforman las redes BAN/PAN. Este CE se comunica, a través de las redes de comunicaciones, con el servidor remoto del hospital que gestiona los diferentes CEs y centraliza la información proveniente de cada escenario de monitorización de paciente actualizando la Historia Clínica Electrónica (HCE).

Esta arquitectura cubre diversos requisitos fundamentales que pueden resumirse en las siguientes reglas de diseño:

- Primero, buscar un diseño funcional y conforme a X73. Para ello, se ha de eliminar la dependencia con la tecnología de transporte buscando una solución genérica y configurable (denominada gestor de capa de transporte o *handler*). Así, los datos adquiridos desde los MDs, primero se transforman a X73 (actualizándose cada vez que hay una nueva medida) para, después, iniciar el envío de datos (ya conforme a X73) del adaptador X73 al CE a petición del usuario. Por tanto, se deja al desarrollador la inclusión de los archivos que den soporte a la tecnología de transporte que estime oportuno para cada MD.
- Segundo, el diseño debe seguir el modelo de comunicaciones basado en la pila de protocolos genérica X73. Para este diseño se ha empleado un conjunto de archivos, agrupados en librerías, escritos en lenguajes C/C++ y Java, o generados a través de compiladores ASN1.C que recogen las reglas de codificación básicas y de paquetes (*Basic/Packet Encoding Rules*, BER/PER). Además, en el diseño se han de incluir las reglas específicas que contempla X73 para los dispositivos médicos (*Medical Devices* ER, MDER). Para ello se ha empleado un código optimizado de ASN1.C, denominado ASNX en X73, que enlace correctamente el vínculo desde el entorno de desarrollo para todos los recursos y con las clases abstractas que implementan la máquina de estados finita (*Finite State Machine*, FSM) definida por CEN para X73-PHD.
- Por último, al no incorporar tecnología de transporte concreta, los datos que se encapsulan a través de las distintas capas llegan a una disposición en estructuras de *buffers*, que recogen el conjunto de *Protocol Data Units* (PDUs) de las distintas capas de la pila. Estos *buffers* han de ser correctamente gestionados para que responda al protocolo de comunicaciones que marca la norma.

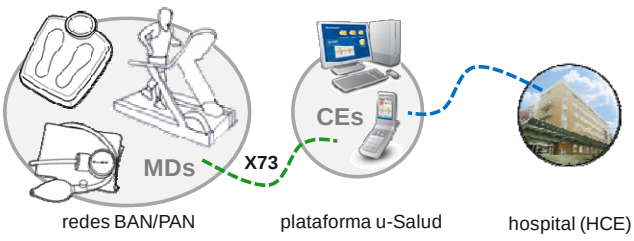


Fig. 1. Arquitectura básica de la plataforma de u-Salud

3. Implementación de la solución

A partir de la arquitectura de la plataforma propuesta y las reglas de diseño establecidas, se desglosa a continuación su implementación técnica y funcional.

3.1. Gestor de capa de transporte (*handler*)

Ante la necesidad de X73-PHD de una capa genérica de transporte, la comunicación entre ambos extremos a dicho nivel es responsabilidad del desarrollador. Para ello, se incluye una capa genérica TRANSPORTS (ver Fig. 2). La comunicación con la capa de sesión se realiza a través del interfaz genérico de pila (*stack*) para cada extremo (MD y CE), y con la capa física a través de un sistema de *buffers*, como se detalla adelante. Propuestas previas establecían un enlace en tiempo de ejecución (externo al programa principal *main*, tanto de MD como de CE) para llamar al archivo de transporte sobre IrDA o TCP/IP. Al eliminar la dependencia, *main* queda esperando peticiones de conexión, independientemente del protocolo de transporte asociado. Esta función se implementa mediante un interfaz genérico gestor de capa de transporte (*handler*), transparente al protocolo implementado.

A nivel de implementación, este *handler* es autosuficiente puesto que solo hace de enlace entre la capa de sesión y la capa física a través del sistema de *buffers*. En caso de querer introducir un protocolo de transporte determinado, se debería recompilar el *software*, y enlazarlo con la aplicación a través de funciones específicas (*transport_[nameProt]_l.cc* y *.h*). Además, habría que enlazarlo con el interfaz de pila, a través de un archivo tipo *transport_if.h*. Este *handler* es un objeto C++ que implementa los métodos más importantes de una interfaz de transporte y, además se le han incorporado otros adicionales que dan solución a ciertos requerimientos:

- Averiguar el perfil de comunicación que permite X73: episódico (*polling*) o periódico (*baseline*).
- Determinar si el protocolo de transporte que se implemente está soportado o no por el *manager* de la comunicación (CE).
- Manejar las estructuras recibidas por parte del interfaz del sistema de *buffers* y posterior envío al *handler*.

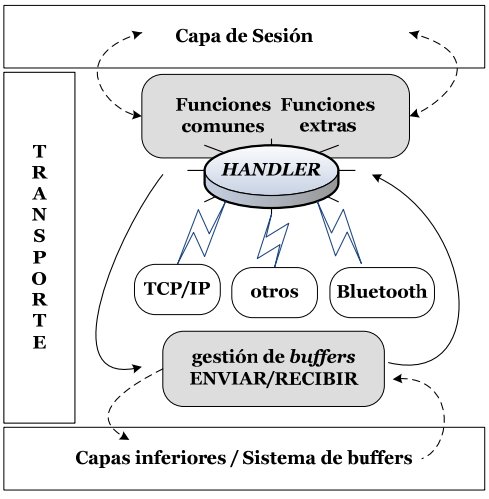


Fig. 2. Detalle del gestor de capa de transporte en la pila X73-PHD

3.2. Maquina de estados finita (FSM)

La plataforma se caracteriza por ser conforme a X73, siguiendo con meridiano rigor el diseño de las nuevas máquinas de estados (FSM) de comunicación para los extremos del sistema: *agente* (MD) y *manager* (CE). La filosofía de diseño de esas FSM (ver Fig. 3) ha sido clave en el diseño junto con la implementación de los estados por los que atraviesa la comunicación MD/CE. Para diseñar estas máquinas FSM se ha creado en el programa principal un bucle continuo que implementa los estados indicados en X73: DISCONNECTED, CONNECTED, UNASSOCIATED, ASSOCIATED, CONFIGURING y OPERATING. El proceso de funcionamiento sería como sigue:

- Los extremos están inicialmente apagados, por lo tanto antes de establecer una conexión, deben encenderse.
- A partir de esta inicialización y según cada FSM, se intentará establecer una conexión a través de la capa de transporte; si tiene éxito, hará que ambos entren al estado CONNECTED, pero estén UNASSOCIATED. Para asociarse, MD pide una petición de asociación a CE.
- Si CE sabe la configuración de MD, directamente quedan ASSOCIATED y podrán operar. Si no, CE acepta asociarse con MD pero necesitará configurarse (CONFIGURING) y guardar los parámetros específicos en una base de datos para evitar hacerlo más veces (esto facilita las funcionalidades Plug-and-Play).
- En el estado OPERATING, se realiza el proceso normal de toma de datos: codificación a X73, y envío de MD a CE.
- En cualquier momento del estado ASSOCIATED se puede querer desasociar, voluntariamente o no cualquier par (MD y CE). Voluntariamente pasan a UNASSOCIATED e involuntariamente se envía un mensaje de abortar.
- Así mismo durante el período de tiempo que dura la conexión entre ambos a nivel de transporte, pueden desconectarse, también voluntariamente por el final de la comunicación o involuntariamente por algún fallo.

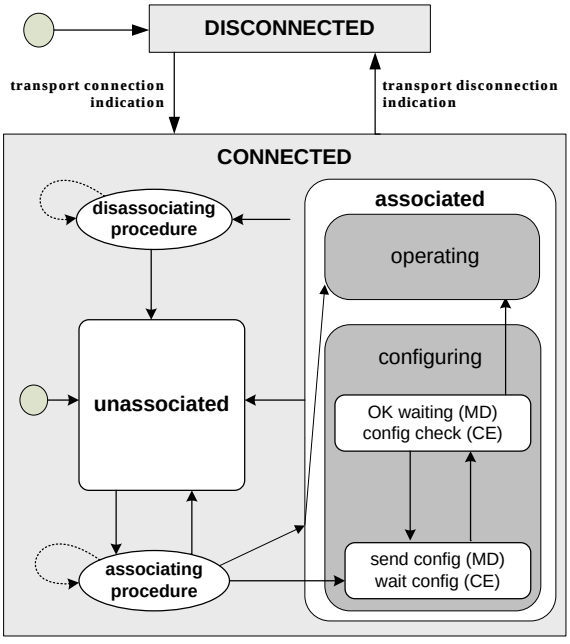


Fig. 3. Máquina de estados FSM genérica de MD y CE

3.3. Modelo de comunicación MD-CE (*buffers*)

De la misma manera que en la capa de transporte, se ha dejado la libertad de implementar cualquier capa física. Esta capa física se encarga de recibir y enviar las estructuras *st_buffer* que se envían MD y CE a través del *handler*. La estructura *st_buffer* es un contenedor de datos en memoria. Los bits que se codifican en cada PDU de cada capa siguen esta estructura de *st_buffer*, así son más fáciles de manejar. A su vez, un conjunto de *st_buffer* se puede agrupar en *st_packet*. Como se muestra en Fig.4, el modelo de comunicación MD-CE agente-manager conforme a X73 y a través del sistema de *buffers* sigue el siguiente proceso:

- Desde *main* se invoca un método que genere un evento en la capa de aplicación de MD (1). Este evento consiste en un mensaje para CE que se va encapsulando capa tras capa hasta llegar al nivel de sesión donde forma un *st_packet*. Este *st_packet* se encapsula en otra PDU que la capa del *handler* utiliza en forma de *st_buffer* (2). Este *st_buffer* contiene el mensaje que se ha ido encapsulando y que MD envía a CE.
- Se encapsula *st_buffer* de MD en un *buffer* que es transmitido a través de la conexión X73 hasta CE (3). Ese *buffer*, una vez recibido por CE, atraviesa las capas de la arquitectura del CE *down-up*, invocando la capa *handler* de CE, y se desencapsula hasta llegar a la capa de aplicación que lo lee y genera una respuesta (4).
- Esa respuesta de CE a MD recorre la pila desde la capa de aplicación a *handler* y genera otro *st_buffer* de respuesta que será enviado hacia MD (5).
- El mensaje de respuesta llega a MD (6), pasa por *handler*, sube hacia capa de aplicación y genera otro mensaje (evento o respuesta), permitiendo comenzar el proceso de comunicación de manera reiterativa (7).

Una clave de esta implementación es que se pueden controlar los bits *on the wire* (es decir, los bits que forman el *st_buffer* y que se pasan ambas pilas a través de su interfaz). De esta manera se permite realizar control de flujo y control de errores desde el programa principal, objetivo perseguido desde el CEN y que posibilita la gestión centralizada de datos y alarmas.

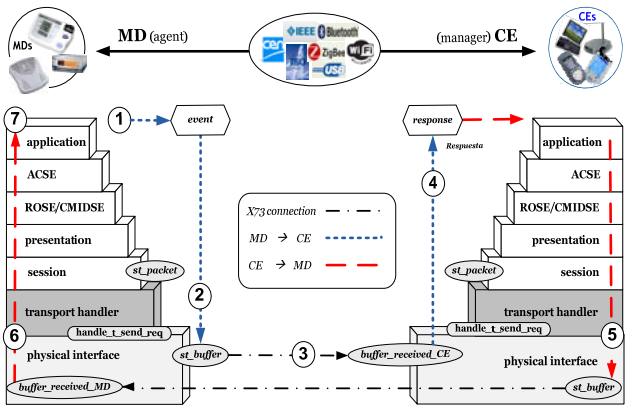


Fig. 4. Modelo de comunicación entre MD y CE conforme a X73

4. Resultados. Demostrador X73-PHD

La plataforma implementada es conforme a X73 y constituye un útil y eficaz demostrador X73-PHD, como muestra Fig. 5. Este demostrador comienza preguntando al usuario qué dispositivo MD desea usar de una lista disponible. Tras la elección del MD (actualmente está disponible el tensiómetro y en breve se implementará pulsioxímetro, báscula, y adquisidor de ECG), se muestra su información específica, y se informa de las mediciones disponibles (en este caso, presión arterial y pulso).

A continuación se muestra el menú de control de FSM basado en X73-PHD que atraviesa los extremos de comunicación (MD-CE). El demostrador permite desplazarse a cualquiera de los estados según las relaciones establecidas en la FSM (ver Fig. 4).

A partir de aquí, MD se inicializa, se crean las capas de las pilas y los interfaces de funcionamiento (*stacks*), y se genera toda la estructura de dispositivo estandarizada por X73. También se pregunta por el sistema de transporte que soporta la comunicación, preparando el *handler* para soportar los correspondientes protocolos. Además, en pantalla se muestran líneas de ejecución del programa que ayudan a conocer los métodos de cada capa atravesada. También se enseña cómo los *buffers* mandan los datos X73-PHD y parámetros de configuración de los eventos y respuestas intercambiados entre MD y CE.

Tras asociarse, en CE se crea un contexto de recepción de datos. Así, MD queda listo para la toma de medidas (siempre a petición del usuario) entrando en el estado OPERATING de la FSM. Al usuario se le pregunta si desea tomarse alguna medida. Si responde que sí, se informa de los valores que deberían resultar de la medición. Así el sistema está listo para adquirir. En este caso, pulsando el correspondiente botón en el tensiómetro, el dispositivo tomará automáticamente la tensión, sonando al acabar un pitido informativo de que hay datos disponibles porque las medidas han sido leídas. El proceso finaliza tras asegurarse de que los datos leídos son correctos y el envío a CE se constata, permitiendo el inicio del proceso.

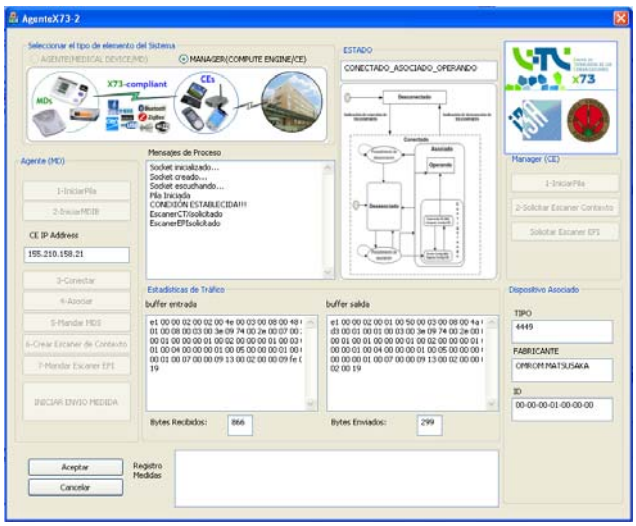


Fig. 5. Interfaz gráfico implementado para el demostrador X73-PHD

5. Conclusiones

En este trabajo se ha presentado la implementación de una plataforma de monitorización conforme al estándar X73 que es robusta, flexible, y cuyo diseño permitirá, con la inmediata incorporación de nuevas funcionalidades, completar una solución *plug-and-play* basada en estándares, y transferible al sistema de salud para la monitorización personal de pacientes en entornos ubicuos.

Además, su diseñado modular (que permite la incorporación de cualquier tecnología a nivel de transporte y físico) y completamente conforme al estándar la convierten en un útil y eficaz demostrador X73-PHD como entorno de pruebas para los retos que se debaten dentro del CEN: control de flujo y errores, gestión de errores y alarmas, conexión de múltiples MDs a uno o varios CEs, o implantación en micro-controladores, dispositivos *wearables* o equipos *wireless*.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por los proyectos TSI2007-65219-C02-01 y TSI2005-07068-C02-01 de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) y Fondos Europeos para el Desarrollo Regional (FEDER), PET2006-0579 del Programa de Estímulo de Transferencia de Resultados de Investigación (PETRI), una beca FPI a M. Martínez-Espronceda (res. 1342/2006 de la Universidad Pública de Navarra), y una beca a Jesús Trigo (ref. IT7/08) de Diputación General de Aragón (DGA), Consejo Asesor de Investigación y Desarrollo (CONAID) y Caja de Ahorros de la Inmaculada (CAI).

Referencias

[1] J. L. Monteagudo, O. Moreno, "e-Health for patient empowerment in Europe," *Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo,* Spain, 2007.

[2] Comiteé European de Normalisation (CEN). http://www.cen.eu. Technical Committee 251 – Health informatics (CEN/TC251). http://www.centc251.org.

[3] Asociación Española de Normalización (AENOR/CTN139) http://www.aenor.es/desarrollo/inicio/home/home.asp

[4] ISO/IEEE11073 Point-of-Care Medical Device Communication standard (X73-PoC). Health informatics. [Part 1. Medical Device Data Language (MDDL)] [Part 2. Medical Device Application Profiles (MDAP)] [Part 3. Transport and Physical Layers]. http://www.ieee1073.org. See also the previous standards: IEEE13734-VITAL and ENV13735-INTERMED of CEN/TC251, http://www.medicaltech.orgh.

[5] ISO/IEEE11073 - Personal Health Devices standard (X73-PHD). Health informatics. [P11073-00103. Technical report - Overview] [P11073-104xx. Device specializations] [P11073-20601. Application profile - Optimized exchange protocol]. IEEE Standards Association webpage: http://standards.ieee.org/.

[6] J. Yao and S. Warren, "Applying ISO/IEEE 11073 standards to wearable home health monitoring systems," *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol.19, pp.427-36, 2005.

[7] S. Warren, J. Lebak and J. Yao, "Lessons learned from applying interoperability and information exchange standards to a wearable point-of-care system," *Transdisciplinary Conference on Distributed Diagnosis and Home Healthcare,* 2006, pp. 101-104.

[8] M. Clarke, D. Bogia, K. Hassing, L. Steubesand, T. Chan and D. Ayyagari, "Developing a standard for personal health devices based on 11073," *Int Conf IEEE Eng in Medicine and Biology Society (EMBS),* 2007, pp. 6174-6176.

[9] M. Galarraga *et al.*. "Standards for Medical Device Communication: X73 PoC-MDC", *Medical & Care Compunetics 3. IOS Press – Studies in Health Technology and Informatics (ISSN: 978-1-58603-630-0)*, vol. 121, pp. 242-256, 2006.

[10] I. Martinez, *et al.*, "Implementation of an end-to-end standard-based patient monitoring solution," *IET Commun.,* vol. 2, issue 2, pp. 181-191, 2008.

Empleo de características espectrales y no lineales en la detección del síndrome de la apnea obstructiva del sueño mediante análisis discriminante lineal

D. Álvarez González[1], R. Hornero Sánchez[1], J.V. Marcos Martín[1], Félix del Campo Matías[2], Carlos Zamarrón Sanz[3], Miguel López Coronado[1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, E.T.S.I. Telecomunicación, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, dalvgon@ribera.tel.uva.es

[2] Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid, España, fsas@telefonica.net

[3] Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España, carlos.zamarron.sanz@sergas.es

Resumen

La búsqueda de técnicas que faciliten el proceso diagnóstico del Síndrome de la Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) es esencial para que el enfermo pueda beneficiarse de los tratamientos que existen actualmente. En el presente estudio se han empleado 187 registros de saturación de oxígeno en sangre (SaO_2) procedentes de la oximetría nocturna. De cada señal se han extraído las siguientes características: momentos estadísticos de orden 1 (M1f) y de orden 2 (M2f) del histograma del espectro en frecuencia, entropía aproximada (ApEn) y complejidad de Lempel-Ziv (LZC). Empleando estas características espectrales y no lineales de forma conjunta mediante un Análisis Discriminante Lineal (ADL) paso a paso se alcanzó una sensibilidad del 81.6%, una especificidad del 86.5%, una precisión del 84.5% y un área bajo la curva ROC de 0.93. Nuestro estudio sugiere que el empleo de parámetros estadísticos básicos derivados del análisis espectral podría aportar información complementaria a la proporcionada por los métodos no lineales, aumentando la precisión diagnóstica en la detección del SAOS.

1. Introducción

El Síndrome de la Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) se caracteriza por el cese o reducción del flujo aéreo de forma intermitente y repetitiva durante el sueño, debido a la oclusión parcial o total de la vía aérea [1]. Su prevalencia se estima entre el 1% y el 5% de los hombres y el 2% de las mujeres en los países occidentales [2]. Sin embargo, un elevado porcentaje de individuos que podrían beneficiarse de las terapias existentes permanecen sin diagnosticar [3]. Sus consecuencias incluyen problemas psicológicos y trastornos de la conducta y de la memoria [4]. Además, el SAOS está asociado a enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares [5] y se considera responsable de un aumento en la frecuencia de accidentes de tráfico y laborales [6].

El diagnóstico objetivo de cualquier trastorno del sueño sólo puede realizarse en base a una polisomnografía (PSG) en una unidad del sueño [7]. Sin embargo, estas pruebas son complejas, caras e incómodas para el paciente. La oximetría nocturna proporciona de forma sencilla una lectura permanente de la saturación de oxígeno en sangre (SaO_2) y puede ser realizada en el domicilio del paciente. Esto la ha convertido en una firme alternativa a la PSG en los últimos años [8].

Los índices de oximetría (*oxygen desaturation indexes*, ODIs), que miden el número de desaturaciones por debajo de un determinado umbral, y el porcentaje de tiempo que la SaO_2 permanece por debajo de un nivel predeterminado (*cumulative time indexes*, CTIs), son comúnmente empleados por los neumólogos para caracterizar los registros de SaO_2 [8, 9]. Sin embargo, estos índices presentan ciertas limitaciones: no existe una definición estándar de desaturación universalmente empleada, su correlación con el índice de apnea-hipopnea (IAH) no es elevada y su sensibilidad y especificidad varían significativamente entre estudios [8, 10].

El empleo de parámetros estadísticos sencillos ha resultado ser muy útil en la ayuda al diagnóstico del SAOS. La media y la desviación estándar han sido empleadas para caracterizar las amplitudes y frecuencias instantáneas de la transformada de Hilbert de la variabilidad del ritmo cardiaco [11]. De Chazal *et al*. también emplearon un conjunto de estadísticas derivadas del análisis temporal y espectral del electrocardiograma para detectar el SAOS [12]. Por otro lado, se ha observado que el empleo de métodos no lineales como la entropía aproximada (*approximate entropy*, ApEn) o la complejidad de Lempel-Ziv (Lempel-Ziv *complexity*, LZC) mejoraban la precisión diagnóstica alcanzada por los índices de oximetría clásicos (ODIs y CTs) [13, 14].

Parámetros estadísticos básicos como la media y la varianza en el dominio de la frecuencia podrían proporcionar información útil y complementaria a la obtenida del análisis no lineal de los registros de SaO_2. En el presente estudio se aplicaron los momentos de primer (M1f) y segundo (M2f) orden sobre la densidad espectral de potencia (*power spectral density*, PSD) y los métodos no lineales ApEn y LZC. Se estudió la capacidad diagnóstica de cada parámetro, tanto de forma individual, como de forma conjunta aplicando un análisis discriminante lineal (*linear discriminant analysis*, LDA) paso a paso.

2. Sujetos y estudios del sueño

La población bajo estudio estaba formada por 187 sujetos sospechosos de padecer SAOS derivados a la Unidad del Sueño del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Todos ellos presentaban, al menos, uno de los siguientes síntomas: hipersomnolencia diurna, fuertes ronquidos, procesos de ahogo y despertares nocturnos o episodios de cese respiratorio.

El estudio del sueño de cada paciente consistió en una PSG nocturna completa (polígrafo Ultrasom Network) y en un registro de oximetría simultáneo (oxímetro Criticare 504), cuyo sensor estaba situado en el dedo del paciente y registraba datos con una frecuencia de muestreo de 0.2 Hz. Se definió apnea como la ausencia de flujo aéreo durante más de 10 segundos e hipopnea como la disminución del mismo en al menos un 50% acompañada de una desaturación igual o superior al 4%. En base al IAH derivado de la PSG, se diagnosticó SAOS a aquellos sujetos que presentaban 10 o más eventos por hora de sueño. En un total de 111 pacientes se diagnosticó el padecimiento de SAOS, con un IAH medio de 40.1 ± 19.6 eh^{-1} (media ± SD), formando el grupo SAOS positivo. Los 76 sujetos restantes, con IAH medio de 2.0 ± 2.4 eh^{-1} (media ± SD), pasaron a constituir el grupo SAOS negativo. La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas y clínicas de los sujetos bajo estudio.

Características	Conjunto Inicial	SAOS Positivo	SAOS Negativo
Sujetos (n)	187	111	76
Edad (años)	58.0 ± 12.8	58.3 ± 12.9	57.6 ± 12.9
Hombres (%)	78.6	84.7	69.7
IMC(kgm^{-2})	29.5 ± 5.5	30.5 ± 4.9	28.4 ± 6.0
Registro (h)	8.2 ± 0.6	8.2 ± 0.8	8.2 ± 0.3
IAH(eh^{-1})		40.1 ± 19.6	2.0 ± 2.4

Tabla 1. *Características sociodemográficas y clínicas de la población bajo estudio*

3. Métodos

3.1. Análisis espectral

Se estimó la PSD de cada registro de SaO_2 empleando el método de Welch [15]. La señal original es dividida en M segmentos solapados de longitud L, sobre los que se aplica un suavizado mediante una ventana deslizante. Posteriormente, se aplica la transformada discreta de Fourier (*discrete Fourier transform*, DFT):

$$V[f] = \sum_{n=0}^{N-1} v_L[n] e^{-j\frac{2\pi k}{N}n}, \quad (1)$$

obteniéndose el periodograma modificado de cada segmento $v_L[n]$. Finalmente, las DFTs son promediadas para obtener un único estimador de la PSD. En el presente estudio se empleó una ventana de Hanning de L = 300 muestras, solapamiento del 50% y DFT de N = 512 puntos. Para cada registro incluido en el análisis se caracterizó el histograma del contenido espectral proporcionado por la PSD mediante los momentos estadísticos de primer (M1f) y segundo (M2f) orden [16]:

$$M1f \equiv E[x] = \mu = \frac{1}{N}\sum_{n=1}^{N} x_n, \quad (2)$$

$$M2f \equiv E\left[(x-\mu)^2\right]. \quad (3)$$

3.2. Análisis no lineal

Se aplicaron los métodos no lineales ApEn y LZC para cuantificar la regularidad y complejidad de los registros de SaO_2, respectivamente. Para reducir el coste computacional, cada señal fue dividida en segmentos de 200 muestras (16.6 min.), de forma que cada uno contuviera varios episodios de apnea. Finalmente, se promedió sobre el número total de segmentos para obtener un único valor de ApEn y LZC para cada sujeto.

1. ApEn es empleada para cuantificar la regularidad en series ruidosas y de pocos datos. Asigna valores de entropía más elevados a las series temporales más irregulares [17]. ApEn mide la similitud logarítmica de que patrones próximos (distancia ≤ r) para m observaciones contiguas permanezcan próximos en sucesivas comparaciones incrementando la longitud a m + 1. ApEn se define como:

$$ApEn(m, r, N) = \phi^m(r) - \varphi^{m+1}(r), \quad (4)$$

con

$$\phi^m(r) = \frac{1}{N-m+1}\sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_r^m(i), \quad (5)$$

donde $C_r^m(i)$ mide, con tolerancia r, la frecuencia de patrones similares a uno dado de longitud m.

En el presente estudio se han empleado los valores óptimos de los parámetros de entrada m = 1 y r = 0.25 veces la desviación estándar de los datos analizados [14].

2. LZC proporciona una medida no paramétrica de la complejidad para secuencias unidimensionales de longitud finita, asignando valores más elevados a aquellas series que presentan mayor complejidad. Cada serie de datos es evaluada de izquierda a derecha, de forma que un contador de complejidad se incrementa cada vez que se detecta una nueva subsecuencia [18]. Finalmente, el contador es normalizado para obtener un valor de complejidad independiente de la longitud de la serie original:

$$LZC = \frac{c(n)}{b(n)}, \quad (6)$$

donde

$$b(n) \equiv \frac{n}{\log_2(n)}. \quad (7)$$

En el presente estudio se ha empleado la mediana como umbral óptimo (T_d) para la conversión binaria de los registros de oximetría, necesaria para el cómputo de LZC [13].

3.3. Análisis estadístico

Los test de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk se aplicaron para evaluar la distribución normal de los parámetros empleados en el estudio. El test de Levene se empleó para estudiar la homocedasticidad de los datos. Además, se realizó un análisis de la varianza mediante el test paramétrico de Student.

Se aplicó un análisis ROC con validación cruzada dejando uno fuera para evaluar la capacidad diagnóstica de cada parámetro de forma individual. Finalmente, se realizó un análisis discriminante lineal (ADL) paso a paso con validación cruzada dejando uno fuera para evaluar la capacidad de clasificación del conjunto de características y el peso de cada una de ellas, descartando del conjunto las menos significativas. El software de análisis estadístico SPSS 15 fue empleado para desarrollar el estudio del ADL. La sensibilidad, especificidad, precisión y área bajo la curva ROC (AROC) procedentes de los análisis ROC y ADL fueron empleadas para evaluar la validez de la metodología propuesta.

4. Resultados

Las características espectrales M1f y M2f y las no lineales ApEn y LZC fueron extraídas de los registros de SaO_2. La Tabla 2 recoge los valores promedio (media ± SD) de dichos parámetros para los grupos SAOS positivo y SAOS negativo, así como las diferencias encontradas entre ambos grupos resultado del test de Student. M1f, ApEn y LZC proporcionaron diferencias significativas (*p*-valor < 0.001) entre ambas poblaciones. La Figura 1 ilustra el cómputo de las características espectrales. La Figura 1 (a) muestra las PSDs de dos registros de SaO_2 típicos. La Figura 1 (b) muestra la función de densidad de probabilidad (fdp) resultante del conjunto de sujetos SAOS positivo y SAOS negativo, donde es posible observar las diferencias entre sus respectivas envolventes. Mientras que en la PSD del grupo SAOS negativo predominan con mayor probabilidad los valores de amplitud más bajos, la distribución de probabilidad de los valores de la PSD en el grupo SAOS positivo es menos abrupta.

La Tabla 3 recoge los resultados del análisis ROC con validación cruzada dejando uno fuera para cada uno de los parámetros tomados individualmente. Los mejores resultados se alcanzaron aplicando ApEn, que proporcionó una sensibilidad del 82.0%, especificidad del 81.6%, precisión del 81.8% y una AROC de 0.92. La Tabla 3 recoge también las estadísticas resultantes de la clasificación mediante ADL paso a paso con validación cruzada dejando uno fuera. Tras el estudio paso a paso, ADL seleccionó de forma automática las dos características espectrales, M1f y M2f, y la medida no lineal de regularidad, ApEn. Con estos tres parámetros combinados se mejoró la capacidad diagnóstica de cada característica tomada individualmente, alcanzando una sensibilidad del 81.6%, una especificidad del 86.5%, una precisión del 84.5% y un AROC de 0.93. La Figura 2 muestra las curvas ROC obtenidas para cada parámetro y para la combinación resultante del ADL paso a paso.

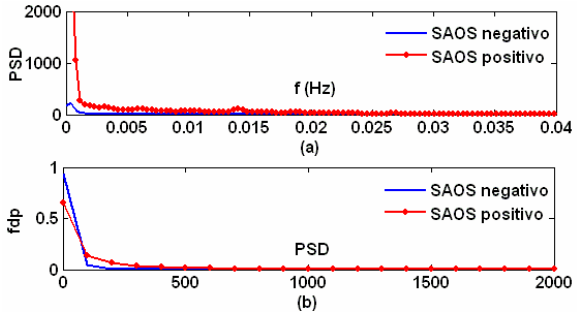


Figura 1. *Análisis espectral. (a) PSDs correspondientes a dos registros típicos de SaO_2. (b) Función de densidad de probabilidad de las PSDs correspondientes a los grupos SAOS positivo y SAOS negativo*

	SAOS Positivo	SAOS Negativo	*p*-valor
M1f	0.012 ± 0.005	0.008 ± 0.004	$p < 0.001$
M2f	0.014 ± 0.003	0.013 ± 0.003	$p > 0.001$
ApEn	1.032 ± 0.276	0.472 ± 0.25	$p < 0.001$
LZC	0.596 ± 0.127	0.335 ± 0.136	$p < 0.001$

Tabla 2. *Valores promedio (media ± SD) de los parámetros espectrales y no lineales incluidos en el estudio*

5. Discusión y conclusiones

En el presente estudio se ha realizado un proceso de extracción de características de diferente naturaleza, espectral y no lineal, de los registros de SaO_2 enfocado a la ayuda en el diagnóstico del SAOS. Mediante M1f y M2f se han cuantificado la media y la varianza del histograma de la PSD, mientras que los métodos no lineales ApEn y LZC se han empleado para estimar la regularidad y la complejidad de los registros de oximetría, respectivamente. Estos parámetros se han combinado mediante un estudio basado en ADL paso a paso. Como resultado se seleccionaron automáticamente M1f, M2f y ApEn. Todos los parámetros, tanto de forma individual como conjunta, fueron sometidos a una evaluación de su capacidad diagnóstica mediante validación cruzada dejando uno fuera. Los mejores resultados se obtuvieron tras aplicar ADL: se alcanzó una precisión del 84.5% y AROC de 0.93. La investigación desarrollada puso de manifiesto que la capacidad diagnóstica resultante de la combinación de los parámetros seleccionados mediante ADL era superior a la alcanzada con cada parámetro de forma individual. Por lo tanto, nuestro estudio sugiere que la información relativa al SAOS obtenida mediante análisis espectral y no lineal podría ser complementaria.

Hasta donde conocemos, éste es el primer estudio que combina parámetros espectrales y no lineales mediante ADL paso a paso en la ayuda al diagnóstico del SAOS. Otros estudios han evaluado la capacidad diagnóstica de parámetros no lineales de forma individual, obteniéndose precisiones diagnósticas más elevadas [13, 14]. Sin embargo, dichos estudios han empleado una única población para entrenar y validar la metodología, con el consiguiente sesgo de los resultados debido a la reclasificación. El estudio desarrollado por Magalang *et al.* [10] combina diferentes índices de oximetría para la

	S	E	P	AROC
M1f	60.4	65.8	62.6	0.76
M2f	55.9	61.8	58.3	0.58
ApEn1025	82.0	81.6	81.8	0.92
LZC	82.0	80.3	81.3	0.91
ADL (M1f, M2f, ApEn)	81.6	86.5	84.5	0.93

Tabla 3. *Estadísticas resultantes del análisis espectral, no lineal y ADL empleando validación cruzada dejando uno fuera*

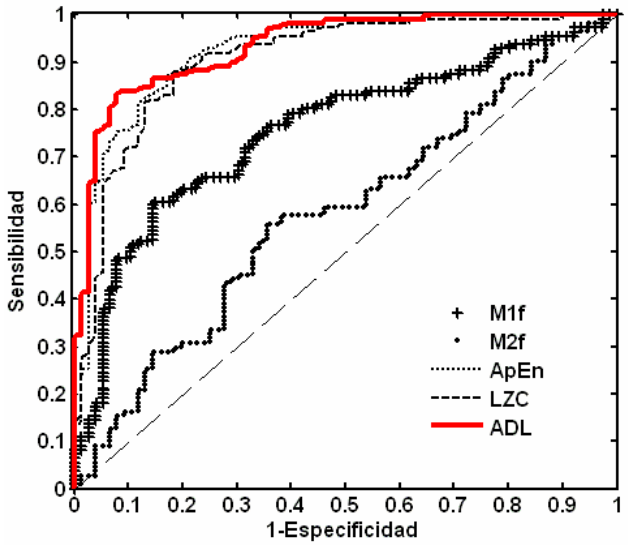


Figura 2.*Curvas ROC para cada uno de los parámetros*

detección del SAOS, alcanzando una alta sensibilidad (90%), aunque una especificidad significativamente inferior a la del presente estudio (70% vs. 86.5%). Además, estos resultados fueron obtenidos tomando como referencia diagnóstica del SAOS un umbral más conservador que en este estudio (IAH ≤ 15 vs. IAH ≤ 10).

Nuestra investigación presenta ciertas limitaciones que sería necesario tener cuenta en futuros estudios. Las poblaciones empleadas podrían ser mayores, para evaluar más exhaustivamente la metodología propuesta y aumentar la generalización de los resultados. Por otro lado, sería necesario evaluar la eficacia del método cuando los registros de SaO_2 se realicen de forma ambulatoria en el domicilio del paciente. En el presente estudio, éstos han sido tomados de forma simultánea a la PSG en la unidad del sueño para garantizar la igualdad de condiciones de medida respecto a la prueba de referencia.

Para concluir, tras la realización de este estudio se ha podido comprobar que la información proporcionada por parámetros estadísticos básicos como la media y la varianza en el dominio de la frecuencia podrían proporcionar información útil y complementaria a la obtenida mediante métodos no lineales. Además, se ha podido observar que la combinación de parámetros de diferente naturaleza mediante ADL paso a paso mejora la capacidad diagnóstica de cada parámetro tomado individualmente en la ayuda al diagnóstico del SAOS.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el proyecto de investigación VA108A06 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León.

Referencias

[1] Álvarez-Sala JL, Calle M, Fernández JM, Martínes R, Rodríguez JL. Apnea obstructiva del sueño *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, vol. 23, 1999, pp. 121–31.

[2] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *Am. J. Resp. Crit. Care*, vol 165, 2002, pp 1217–1239.

[3] Young T, Skatrud J, Peppard PE, Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*, vol. 291, 2004, pp. 2013–6.

[4] Day R, Gerhardstein R, Lumley A, Roth T, Rosenthal L. The Behavioral Morbidity of Obstructive Sleep Apnea. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 41, 1999, pp. 341–54.

[5] Leung RST, Bradley TD. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Am. J. Resp. Crit. Care*, vol. 164, 2001, pp. 2147–65.

[6] Barbé F, Pericas J, Muñoz A, Findley L, Anto JM, Agustí A. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological study. *Am. J. Resp. Crit. Care*, vol. 158, 1998, pp. 18–22.

[7] Penzel T, Kemp B, Klösch G, Schlögl A, Hasan J, Värri A, Korhonen I. Acquisition of Biomedical Signals Databases. *IEEE Eng. Med. Biol.*, vol. 20, 2001, pp. 25–32.

[8] Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, Kristo DA. Overnight Pulse Oximetry for Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Chest*, vol. 120, 2001, pp.625–33.

[9] Chesson AL, Anderson WMcD, Walls RC, Bairnsfather RE. Comparison of two methods of quantitative assessment of hypopxemia in patients with sleep disorders. *Sleep Med.*, vol. 2, 2001, pp. 37–45.

[10] Magalang UJ, Dmochowski J, Veeramachaneni S, Draw A, Mador MJ, El-Solh A, Grant BJB. Prediction of the apnea-hypopnea index from overnight pulse oximetry. *Chest*, vol. 124, 2003, pp. 1694–701.

[11] Mietus JE, Peng CK, Ivanov PCh, Goldberger AL. Detection of obstructive sleep apnea from cardiac interbeat interval time series. *Computers in Cardiology*, vol. 27, 2000, pp. 753–6.

[12] Chazal P, Heneghan C, Sheridan E, Reilly R, Nolan P, O'Malley M. Automated processing of the single-lead electrocardiogram for the detection of obstructive sleep apnea. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 50, 2003, pp. 686–96.

[13] Álvarez D, Hornero R, Abásolo D, del Campo F, Zamarrón C. Nonlinear characteristics of blood oxygen saturation from nocturnal oximetry for obstructive sleep apnoea detection. *Physiol. Meas.*, vol. 27, 2006, pp. 399–412.

[14] Hornero R, Álvarez D, Abásolo D, Campo F, Zamarrón C. Utility of approximate entropy from overnight pulse oximetry data in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, 2007, pp. 107–13.

[15] Welch PD. The use fast Fourier transform of the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans. Audio Electroacoust.*, vol. AU-15, 1967, pp. 70–3.

[16] Jobson JD. Applied multivariate data analysis. Volume I: Regression and experimental design. New York: Springer-Verlag, 1991.

[17] Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann. NY Acad. Sci.*, vol. 954, 2001, pp. 245–67.

[18] Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. *IEEE Trans. Inform. Theory*, vol. IT–22, 1976, pp. 75–81.

Protocolo para la extracción y clasificación de información en un ECG de media/larga duración

A. Herreros[1], E. Baeyens Lázaro[1], J.R. Perán González[1]

[1]Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Valladolid, España,{albher_1,enrbae_2,peran_3}@eis.uva.es

Resumen

Este artículo presenta un protocolo para conseguir detectar todas las ondas de una determinada clase de un ECG y clasificarlas según su morfología. El protocolo puede ser usado para analizar las variaciones de morfología que presenta una onda a lo largo de los ciclos cardiacos en ECG de media o larga duración.

Palabras clave: *Delimitación de ondas ECG, Plano de fase, Algoritmo de K-media, Clasificación de patrones.*

1. Introducción

Las diferentes ondas de un electrocardiograma (ECG) proporcionan información de la actividad eléctrica del corazón. Las ondas P reflejan la polarización de la aurícula, el complejo QRS de la polarización de los ventrículos y la onda T de la repolarización de los mismos. La variación de distancias entre ondas y sus cambios en morfología a lo largo de los diferentes ciclos cardiacos se pueden usar como predictores de diferentes patologías, ver [1, 2] donde se estudia la onda P.

Es evidente que un especialista no puede manualmente determinar el inicio y fin de todas las ondas de un determinado tipo extraerlas de un ECG de media/larga duración, por lo que es preciso aplicar algoritmos que hagan este trabajo. Existen numerosos algoritmos para la detección del complejo QRS con el que se pueden analizar la dinámica de la distancia RR en los diferentes ciclos, ver [3].

El complejo QRS es el más sencillo de determinar debido a su amplitud. La detección del inicio y final de otras ondas es una labor mucho más compleja por su amplitud. En los últimos años se han empleado muchos técnicas matemáticas para la obtención de los diferentes puntos característicos de una onda, es decir, su inicio, pico y final. Entre ellas son de destacar el uso de técnicas basadas en wavelet [4], cadenas ocultas de Markov [5] y redes neuronales [6].

La técnica de detección propuesta en el primer paso del protocolo usa un algoritmo basado en el espacio de fase embebido. Esta técnica se usa como base del análisis de señales no lineales a partir de una medida. Aunque la señal sea no lineal o incluso caótica, su valor y el de la misma señal en puntos anteriores o posteriores guarda cierta relación. Con la elección de un valor apropiado de retraso y orden de espacio de estado es posible encontrar similitudes aparentemente ocultas en la señal media, reflejadas en el plano de fase en ciclos límites, ver [7] para una mayor descripción.

El algoritmo propuesto en este protocolo convierte la señal ECG en un espacio de fase embebido donde los puntos característicos se corresponden con puntos cercanos, usando alguna métrica, en el nuevo espacio. El especialista marca una referencia de lo que quiere buscar y el algoritmo encuentra los puntos próximos a dicha referencia en el espacio de fases. No se pretende reemplazar al especialista sino crear una herramienta de ayuda.

Una vez detectado el inicio y final de una onda, el siguiente paso es su clasificación utilizando técnicas de clasificación de patrones, en concreto el algoritmo K-medias. Las ondas son extraídas del ECG y rotadas de forma que sean comparables. El algoritmo clasifica las ondas en el número de conjuntos que el usuario desea, normalmente dos para analizar si todas las ondas son iguales o existen diferencias sustanciales entre ellas. El algoritmo ha sido probado con 89 señales ECG para la detección de la onda P, la más pequeña, con resultados muy positivos.

El resto de este artículo está organizado de la siguiente manera: La sección 2 introduce los conceptos matemáticos. La sección 3 muestra el protocolo de funcionamiento del algoritmo y los resultados obtenidos con el mismo. La sección 4 discute los resultados obtenidos, plantea posibles aplicaciones y presenta las conclusiones del artículo.

2. Herramientas matemáticas

2.1. Espacio de fase embebido

La evolución temporal en espacio discreto de un sistema puede ser descrita por su ecuación en diferencias $x(t+1) = F(x(t))$, donde τ_s es el tiempo de muestreo. El vector de estado $x(t)$, de dimensión n, contiene información de la información histórica del sistema.

Normalmente, las dinámicas de un sistema de n dimensiones no son accesibles y sólo es posible medir una serie temporal de tamaño finito $\{s(t)\}_{t=1}^{L}$. La reconstrucción del

espacio de fases embebido, ver [7], forma vectores del espacio de estado a partir de la medida escalar $s(t)$ y valores de la misma anteriores.

La aplicación de este método a la detección de puntos singulares de una onda está basada en asociar a un punto otros N puntos con retraso o adelanto δ que contengan información de toda la onda. La señal ECG tiene ruidos de alta frecuencia y de baja, la oscilaciones de la línea base. En la transformación al espacio embebido los ruidos de alta frecuencia son filtrados por el valor de δ, que normalmente será de más de 5 ms en una señal con periodo de muestreo de 1 ms. Para eliminar las oscilaciones de la línea base este algoritmo propone convertir la señal $s(t)$ en una incremental de señal $\Delta s(t) = s(t) - s(t-\delta)$.

Por tanto, la medida de la señal ECG $s(t)$ en los diferentes registros se va a transformar en un espacio embebido $X(t)$ de la forma,

$$X(t) \quad = \quad \begin{bmatrix} s(t+\beta_1\delta) - s(t+\beta_2\delta) \\ \vdots \\ s(t+\beta_N\delta) - s(t+\beta_{N+1}\delta) \end{bmatrix} \qquad (1)$$

donde $\beta = [\beta_1, \ldots, \beta_{N+1}]^T$ es un vector de $N+1$ números enteros que dependen del punto característico elegido. Si se desea detectar el inicio de una onda se puede definir $\beta_o = [0, \ldots, N]^T$, de forma que cada punto esté asociado a él mismo y los N siguientes. Si se desea el fin de onda $\beta_e = [-N, \ldots, 0]^T$ y si se desea el pico $\beta_p = [-N/2, \ldots, N/2]^T$. El objetivo es asociar al punto toda la información de la onda. La elección del valor de δ está asociada a la frecuencia de la señal para quitar el ruido de alta frecuencia. La elección de N se realizará con el fin de abarcar a toda la onda asociada, o sea, $N \times \delta$ debe abarcar a toda la onda.

Se podría añadir un método automático para detectar los puntos característicos pero se ha preferido que el algoritmo sea semiautomático, el especialista deberá marcar una referencia de lo que quiere y el algoritmo buscará los puntos en el espacio de fases similar a esa referencia. El objetivo de este algoritmo es extraer del ECG la información que el especialista desee.

La distancia entre dos puntos del espacio de fase es la distancia en morfologías asociadas en la señal media. Dado el punto de referencia elegido por el especialista, el algoritmo busca puntos cercanos en el plano de fase, usando la inversa de distancia Euclídea modificada,

$$d^{\dagger}(t, t_{\mathrm{ref}}) = \begin{cases} (d(t, t_{\mathrm{ref}}))^{-1}, & \text{if } t \neq t_{\mathrm{ref}}, \\ M & \text{if } t = t_{\mathrm{ref}}, \end{cases} \qquad (2)$$

donde M es un número muy grande definido, tal que $M \geq \mathrm{máx}_{t \neq t_{\mathrm{ref}}}\, d^{\dagger}(t, t_{\mathrm{ref}})$.

Si el algoritmo funciona correctamente cada ciclo cardiaco deberá tener sólo un pico en la inversa de la distancia. Ese pico es el punto más cercano a la referencia marcada por el especialista y por tanto el punto característico de ese ciclo.

2.2. Algoritmos de clasificación K-medias

Existen numerosas técnicas para clasificar datos en un número finito de grupos con propiedades similares C_i, $i = 1, \ldots, K$, ver [8]. El algoritmo K-medias está basado en la obtención de centroides que tiendan hacia los baricentros de cada grupo.

3. Protocolo del algoritmo: Resultados

El sumario del protocolo utilizado en este algoritmo para extraer una onda de la señal ECG se muestra en la tabla 1.

Los dos primeros pasos del protocolo sirven para obtener los puntos inicial y final de la onda deseada en cada uno de los ciclos usando el algoritmo de fase embebido. En [9] se evalúa dicho algoritmo usando señales obtenidas por simulación y señales reales. Con las señales simuladas se comprueba que el algoritmo tiene una resolución similar al periodo de muestreo. La figura 2 muestra un ejemplo real donde se determina el inicio de la onda P. La distancia inversa modificada tiene un solo pico claro por ciclo, lo que da idea de que la elección de parámetros del algoritmo ha sido la correcta.

Todas las figuras de este articulo están basadas en el trabajo descrito en [10] sobre 89 casos en los que se deseaba extraer información de la onda P. Cada señal tiene tres registros de Frank, X, Y, Z y se ha añadido uno nuevo, la magnitud espacial $SM = \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}$ útil en el estudio de la onda P.

Como el objetivo es obtener una determinada onda en ciclos normales, en este caso la onda P, se ha diseñado un protocolo donde primero se detecta el evento Q del complejo QRS. Con ello se filtran todos los focos ectópicos o ciclos con ruido extremo imposible de analizar. Se ha usado un retraso de $\delta = 30$ ms y $\beta = [0, \ldots, 5]$. El segundo paso es encontrar el inicio de una onda, por ejemplo, la onda P por delante del evento Q, con retraso $\delta = 20$ ms y $\beta_{Po} = [0, \ldots, 5]$, y por último el final de una onda, mismo retraso y $\beta_{Pe} = [-5, \ldots, 0]$.

Con otra onda se operaría de forma similar, con un simple criterio, el producto $\delta \times N$ debe ser del orden de la longitud de la onda, en este caso 120 ms. El valor de δ debe ser suficiente para que filtre el ruido de alto frecuencia, en este caso siendo el periodo de muestreo de 1 ms, $\delta = 5$ ms es suficiente. En la figura 2 se muestra un detalle de la detección de los tres puntos con las respectivas distancias inversas modificadas. Es de resaltar que los picos de los tres distancias inversas son similares en magnitud, lo que da cuenta de la robustez del algoritmo a la detección de diferentes puntos.

En el tercer paso del protocolo mostrado en la tabla 1 se extrae la onda, se la filtra con un filtro FIR, y se rota de forma que el inicio y fin tengan valor cero. En la figura 3 se muestra un caso particular, donde se ven ondas P de diferentes ciclos una tras otra. Si se aprecia con rigor la figura, se puede apreciar que la morfología de las tres primeras ondas no es igual a la de las cuatro últimas.

El cuarto paso en el protocolo superpone todas las ondas

Tabla 1. *Protocolo para la detección de una onda del ECG.*

1. Encontrar el punto Q con el algoritmo de fase embebido.
2. Encontrar el inicio y final de la onda asociada a cada punto Q.
3. Extraer, filtrar y rotar las ondas obtenidas.
4. Clasificar dichas ondas en K grupos, normalmente 2.
5. Obtener los grupos y la dinámica entre cambios de grupo.

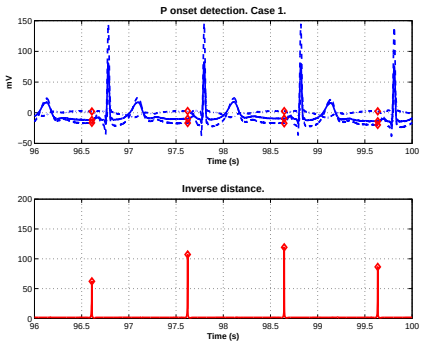


Figura 1. *Detección del inicio de una onda P en el $caso_1$. La inversa de la distancia tiene un pico por ciclo.*

y las clasifica con el algoritmo de K-medias en dos grupos como se ve en la figura 4. Aquí se aprecia mejor lo que se ha comentado antes, existe dos claros grupos. En el registro Z, por ejemplo, un grupo siempre es positivo y el otro tiene una fase negativa y otra positiva.

Por último, se procede a obtener la media de la onda en cada grupo y se evalúa ciclo a ciclo la dinámica de cambios entre grupos. La figura 5 muestra el resultado en el mismo caso analizado anteriormente. Existen dos claras morfologías en la onda P de este ECG, como ya se ha explicado anteriormente. Las tres primeras gráficas indican la forma de esta morfología en el registro X, Y, Z y en la magnitud espacial y el último gráfico muestra la dinámica entre grupos. Los 70 primeros ciclos del ECG tienen similar morfología, de forma rápida se pasa a una morfología diferente durante alrededor de 100 ciclos y luego se vuelve a la primera.

La figura 6 muestra un caso donde las ondas P del ECG tiene sólo una morfología. Al forzar a dividir las ondas en dos grupos, la media de ellos es muy similar y los saltos de un grupo a otro son casi aleatorios. En la figura 7 se muestra un caso similar al primero donde hay dos claros grupos dentro de la morfología de la onda P.

En los 89 casos estudiados en este trabajo, 18 de ellos presentaron dos claras morfología en la onda P, y el resto sólo una. Los especialistas que colaboraron en este trabajo comentaron que podía indicar un cambio en la conducción de la señal entre aurículas. La gran mayoría de estos casos eran casos de control, no pacientes con problemas reconocidos.

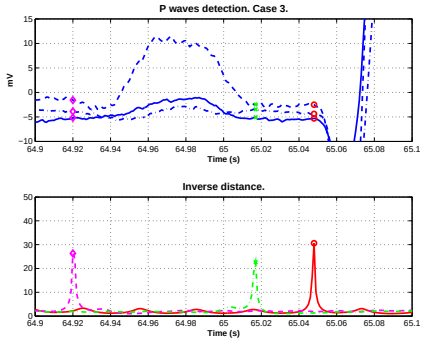


Figura 2. *Detección del inicio de la onda P, el final de la onda P y el evento Q para el $caso_3$. La parte superior de la figura representa el ECG en los tres registros. La parte inferior representa la distancia inversa modificada para la detección de cada evento. El inicio de la onda P es marcado con un rombo, el final de la onda P con una cruz y el evento Q con un círculo.*

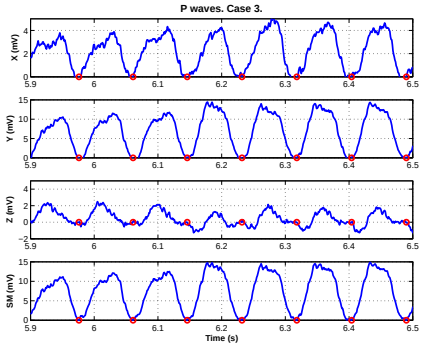


Figura 3. *Detección de la onda P, extracción, filtrado y representación de una tras de otra en el caso $caso_3$.*

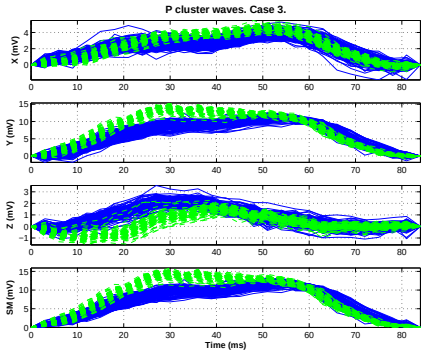


Figura 4. *Superposición de todas las ondas P de un ECG y clasificación de las mismas en dos grupos para el caso $caso_3$. Las ondas P pertenecientes al primer grupo está dibujas con línea continua mientras que las pertenecientes al segundo grupos lo están en línea discontinua.*

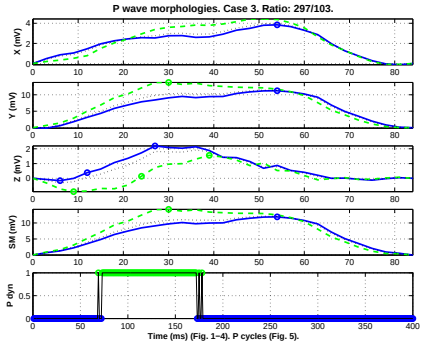


Figura 5. *Media de las ondas P y su evolución dinámica para el $case_3$. Diferentes morfologías implican permanencia en el mismo grupo durante varios ciclos.*

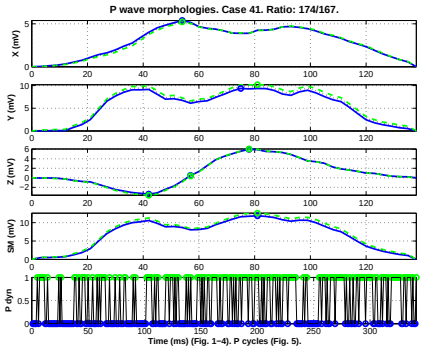


Figura 6. *Media de las ondas P y su evolución dinámica para el* $case_{41}$*. Similares morfologías implican cambios aleatorios de grupo.*

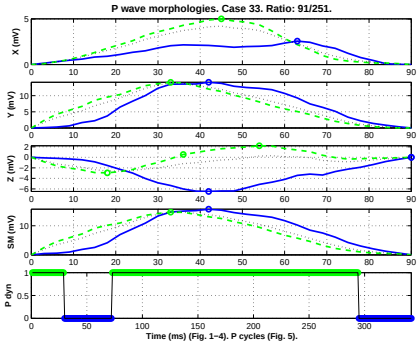


Figura 7. *Media de las ondas P y su evolución dinámica para el* $case_{33}$*. Diferentes morfologías implican permanencia en el mismo grupo durante varios ciclos.*

4. Discusión y conclusiones

La primera parte de protocolo propuesto se basa en un algoritmo de detección. Este algoritmo ha sido probado en [9], comprobándose la robustez del mismo ante ruidos de alta frecuencia y cambios en la morfología de la onda. Una de sus principales ventajas es ser capaz de analizar señales con varios registros simultáneamente. El algoritmo es semiautomático, es decir, el especialista debe marcar una referencia de lo que considera principio y fin de una onda. Se ha tomado este criterio por la discrepancia existente en la definición de estos puntos. No sería complejo obtener el punto de referencia de forma automática. Cuando en la distancia inversa aparece sólo un pico por ciclo se puede asegurar que los resultados son exactos.

La segunda parte del protocolo propuesto está basado en la clasificación de las ondas extraídas en la primera parte. La aplicación del algoritmo de K-medias no es esencial en este protocolo, por tratarse de un problema de clasificación muy sencillo. La división hecha en dos grupos responde al objetivo de analizar si todas las ondas son iguales o no. Los resultados obtenidos en [10] son muy prometedores ya que resumen la actividad auricular de 6 minutos en una gráfica, ver figuras 5, 7 y 6, sin perdida de información. Analizando de forma similar el complejo QRS y la onda T se podría tener la información de un ECG de media-larga duración en unas cuantas gráficas.

En suma, se trata de una herramienta de ayuda al especialista donde lo único que se pretende es facilitar su trabajo haciendo de forma automática lo que él debería hacer de forma repetitiva.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el plan nacional de I+D+i (DPI 2006-14367) y por la Junta de Castilla y León (VA076A07).

Referencias

[1] R. Hävmoller, J. Carlson, F. Holmqvist, A. Herreros, C.J. Meurling, B. Olsson, and P. Platonov. Age-related changes in P wave morphology in healthy subjects. *BMC Cardiovascular Disorders*, 7(22), July 2007.

[2] J. Carlson, R. Havmöller, A. Herreros, P. Platonov, R. Johansson, and B. Olsson. Can orthogonal lead indicators of propensity to atrial fibrillation be accurately assessed from the 12-lead ECG? *Europace*, 7 (Supp. 2):39–48, Sept 2005.

[3] L. Sörnmo and P. Laguna. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier Academic Press, 2005.

[4] I. Murthy and G.D. Prasad. Analysis of ECG from poles-zeros models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39:741–751, 1992.

[5] L. Clavier, J.-M. Boucher, R. Lepage, J.-J. Blanc, and J.-C. Cornily. Automatic P-wave analysis of patients prone to atrial fibrillation. *Medical & Biological Engineering and Computing*, 40(1):63–71, Jan. 2002.

[6] Z. Dokur, T. Olmez, E. Yazgan, and O. Ersoy. Detection of ECG waveforms by neural networks. *Medical Engineering and Physics*, 19(8):738–741, 1997.

[7] H. Kantz and T. Schreiber. *Nonlinear time series analysis*. Cambridge Nonlinear Science Series, 1997.

[8] R.O. Duda, P.E. Hart, and D.G. Stork. *Pattern Classification*. John Wiley & Sons, 2nd .edition, 2001.

[9] A. Herreros, E. Baeyens, J. Carlson, R. Johansson, B. Olsson, and J.R. Peran. An Algorithm for Phase-Space Detection of the P Characteristic Points. In *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 2004–2007, Lyon (France), August 2007.

[10] A. Herreros, E. Baeyens, J. Carlson, R. Johansson, B. Olsson, and J.R. Peran. Analysis of changes in the beat-to-beat P-wave morphology using clustering techniques. In *Proceedings of the 17th IFAC Word Congress*, Seoul (South Korea), Jule 2008.

Predicción del Resultado de la Cardioversión Eléctrica Desde Registros de ECG Mediante Entropía Muestral Wavelet

R. Alcaraz Martínez[1], J. J. Rieta Ibañez[2]

[1] Grupo de Innovación en Bioingeniería, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España, raul.alcaraz@uclm.es
[2] Biomedical Synergy, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, jjrieta@eln.upv.es

Resumen

La cardioversión eléctrica (CVE) es la alternativa más eficiente en la actualidad para revertir la fibrilación auricular (FA) persistente a ritmo sinusal normal (RSN). Desde un punto de vista clínico es muy interesante predecir el mantenimiento del RSN después de la CVE, pero antes de practicarla, ya que existe un elevado riesgo de recurrencia de la FA y este procedimiento puede producir efectos secundarios considerables. Hasta el momento, en estudios previos se han analizado en profundidad diferentes parámetros para predecir el resultado de la CVE, pero se han obtenido resultados muy diferentes y, por tanto, poco concluyentes. Por todo ello, este trabajo presenta un nuevo método no invasivo para predecir el éxito de la CVE basado en la adecuada combinación de la Transformada Wavelet (TW) y la entropía muestral (SampEn), que es un índice no lineal que mide la regularidad de series temporales, llamada Entropía Muestral Wavelet (EMW). Los resultados obtenidos mostraron que 17 de los 21 ($80{,}95\,\%$*) pacientes que recayeron a FA y 12 de los 14 (*$85{,}71\,\%$*) que mantuvieron el RSN durante el primer mes después de la CVE se pueden clasificar correctamente. Además, los pacientes que recayeron a FA presentaron valores de SampEn mayores (*$0{,}0320 \pm 0{,}0053$*) que los que mantuvieron el RSN (*$0{,}0271 \pm 0{,}0045$*), pero inferiores a los que presentaron los 5 pacientes en los que la CVE fue inefectiva (*$0{,}0350 \pm 0{,}0028$*).*

1. Introducción

La cardioversión eléctrica (CVE) es una de las terapias más comunes empleadas en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) persistente, es decir, aquella que no termina espontáneamente y que requiere una intervención externa para hacerlo. En comparación con la cardioversión farmacológica, la CVE es mucho más efectiva en la reversión de la FA pesistente a ritmo sinusal normal (RSN), sobre todo cuando la arritmia ha estado presente durante más de 24 horas [1]. Sin embargo, aunque su tasa de éxito inicial es elevada, la recurrencia de la FA es muy común, especialmente durante las dos primeras semanas siguientes al procedimiento [2]. Además, la CVE también puede producir efectos secundarios considerables, como braquicardia después del shock, tromboembolismos arteriales, complicaciones relativas a la anestesia, etc. [1]. Por tanto, desde un punto de vista clínico es muy interesante predecir el mantenimiento del RSN después de la CVE, pero antes de practicarla, puesto que se podría evitar el riesgo que implica dicho procedimiento a aquellos pacientes que presentan una elevada probabilidad de recurrencia a FA y se podrían reducir costes a los sistemas de salud evitando tratamientos innecesarios.

Por otro lado, la Transformada Wavelet (TW) ha sido empleada múltiples veces en el procesado de señales electrocardiográficas (ECG) para la resolución de problemas de elevado interés clínico, como son la extracción de patrones característicos, la discriminación entre diferentes tipos de complejos[3], la detección de potenciales tardíos [4], o la evaluación de cambios instantáneos en la variabilidad del ritmo cardiaco [5]. Así pues, en este trabajo, se combina el análisis wavelet con un estudio de regularidad para predecir, desde registros de ECG, el resultado de la CVE antes de practicarla. El análisis de regularidad se realiza mediante la entropía muestral (SampEn) que es un índice no lineal que cuantifica la regularidad de series temporales [6]. Este análisis tiene por objetivo cuantificar la evolución de la organización de la actividad auricular (AA) reflejada sobre el ECG, es decir, de las ondas fibrilatorias u ondas f, ya que se puede considerar que cambios estructurales en dichas ondas podrían reflejar cambios en la organización de la FA [7]. Esta evaluación de organización es muy importante puesto que en algunos trabajos previos se ha sugerido que el mantenimiento del RSN después de la CVE es más probable en aquellos pacientes que presenten una AA mas organizada, ya que cuanto más desorganizada es la FA, mayor número de reentradas hay propagándose en las aurículas [8] y, por tanto, mayor será el volumen auricular que podrá soportar reentradas después del shock[9].

2. Materiales

En este estudio se utilizaron 40 pacientes (15 hombres y 25 mujeres) con FA persistente de duración superior a 30 días y bajo un tratamiento con amiodarona. Todos ellos se sometieron a un solo intento de CVE y se siguió su evolución durante las 4 semanas siguientes, encontrándose que en 5 pacientes ($12{,}5\,\%$) la FA recurrió inmediatamente, en otros 21 ($52{,}5\,\%$) recurrió durante este tiempo, y los 14 ($35\,\%$) restantes mantuvieron el RSN. Antes y durante el procedimiento se registraron ECGs de superficie de 12 de-

rivaciones con una frecuencia de muestreo de 1024 Hz y 16 bits de resolución.

Para predecir el mantenimiento del RSN después de la CVE, se analizaron los últimos 30 segundos anteriores a dicho procedimiento de la derivación V_1. Se eligió esta derivación debido a que en estudios previos se ha demostrado que en ella es donde se refleja con mayor intensidad la actividad eléctrica de la aurículas [7]. Sin embargo, para facilitar el análisis de predicción primero se preprocesaron los segmentos elegidos. Así, se eliminó la deriva de la línea base mediante la aplicación de un filtrado paso alto bidireccional con frecuencia de corte de 0.5 Hz [10], el ruido de alta frecuencia mediante un filtrado paso bajo bidireccional IIR de Chebyshev de orden 8 y frecuencia de corte de 70 Hz [11], y la interferencia de la red eléctrica mediante un filtrado notch adaptativo, el cual no modifica el contenido espectral del ECG [12].

3. Métodos

3.1. Transformada Wavelet

La posibilidad de la TW de aislar determinadas características tiempo-frecuencia en un número limitado de coeficientes de descomposición wavelet permite medir diferencias y cambios en la regularidad de la señal analizada que, de otro modo, quedarían enmascarados. Por este motivo, y por el hecho de que la TW continua (TWC) obtiene mucha información redundante [13], en este estudio se empleó la TW discreta (TWD) para reducir la presencia de residuos ventriculares y otros ruidos en la AA.

La TWD presenta una descomposición tiempo-frecuen-cia de la señal s a partir de traslaciones y dilataciones de una función wavelet Ψ [13]:

$$C_m(n) = \sum_k s(k)\Psi_{m,n}(k) \quad (1)$$

$$\Psi_{m,n}(k) = 2^{-\frac{m}{2}}\Psi(2^{-m}k - n) \quad (2)$$

donde m y n son los denominados parámetros de escala y de translación. Por tanto, el resultado de la TWD son múltiples coeficientes C que dependen de la escala y de la posición. Concretamente, por cada escala analizada se obtiene un vector de coeficientes wavelet.

3.2. Entropía Muestral

Para estimar la organización de la AA se utilizó la entropía muestral (SampEn) debido a que las células cardiacas de las aurículas tienen un comportamiento caótico en presencia de la FA, y el remodelado electrofisiológico que se produce, consistente en un acortamiento progresivo del periodo refractario que favorece la aparición de reentradas, es un proceso no lineal [14]. La SampEn es una herramienta no lineal que cuantifica la regularidad de una serie temporal, con valores mayores asignados a una mayor irregularidad. Se caracteriza por ser bastante independiente de la longitud de la serie analizada y por obtener resultados satisfactorios en condiciones ruidosas [6].

El cálculo de la SampEn depende fundamentalmente de dos parámetros: la longitud de las secuencias comparadas m y una ventana de tolerancia r. La $SampEn(m, r, N)$, siendo N el número de puntos de la serie, es el negativo del logaritmo neperiano de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares para m puntos (distancia entre ellas menor que r) sigan siéndolo al incrementar el número de puntos a $m + 1$. En este estudio se emplearon unos valores de $m = 2$ y $r = 0{,}25$ veces la desviación típica de la señal de entrada, tal como sugiere Pincus [15].

3.3. Entropía Muestral Wavelet

El análisis de la AA obtenida desde ECGs de superficie es complicado debido a la presencia simultánea de la actividad ventricular, la cual tiene una amplitud bastante mayor. Por este motivo, en primer lugar se obtuvo la AA mediante una técnica de cancelación del complejo QRST promedio mejorada [16]. En este método, la componente principal de más varianza de la descomposición en valores singulares de todos los latidos del ECG se empleó como plantilla ventricular para la cancelación debido a que es menos sensible a las variaciones morfológicas de los complejos QRST que el promedio de todos los latidos y, por tanto, permite obtener una AA de mayor calidad [16].

A continuación, se aplicó a la AA una descomposición wavelet en ocho niveles, ya que la sub-banda de frecuencia correspondiente a la séptima escala discreta (4-8 Hz) cubre aproximadamente el rango de frecuencias típico de la AA, que es 3-9 Hz [17]. Respecto a la familia wavelet empleada, debido a que no existen reglas definidas para elegir la más adecuada para cada aplicación [18], se testearon varias familias ortogonales, obteniéndose los mejores resultados con la biortogonal de orden 4. Únicamente se testearon familias ortogonales debido a que solo en una base ortogonal se puede descomponer y reconstruir una señal sin pérdida de información[13].

Seguidamente, el vector de coeficientes wavelet correspondiente a la escala que contiene la frecuencia auricular dominante, es decir, aquella con mayor amplitud dentro del rango de frecuencia típico de la AA [17], se interpoló linearmente con un factor 2^{m-1}, siendo m la escala discreta correspondiente. De esta forma se obtuvo un vector de coeficientes con el mismo número de muestras que la señal de AA. Esta interpolación es necesaria puesto que el vector de coeficientes correspondiente a cada escala discreta tiene una longitud diferente y, además, se obtuvieron unos resultados de peor calidad cuando se analizó la organización de los vectores de coeficientes wavelet sin interpolar. Finalmente, la regularidad del vector interpolado se estimó mediante SampEn para discriminar entre los pacientes que recayeron a FA y los que mantuvieron el RSN. La combinación entre TW y SampEn que ha sido presentada se denominó Entropía Muestral Wavelet (EMW) y permitió detectar satisfactoriamente variaciones de regularidad de la AA que podrían quedar enmascaradas en otros casos.

3.4. Análisis estadístico

Los resultados a lo largo del artículo se expresan en valor medio $\pm$ desviación estándar, a no ser que se especifique otra cosa. Para evaluar la capacidad predictiva del mante-

nimiento del RSN de la EMW se empleó la curva ROC (Receiver Operating Characteristics). Para construir dicha curva se seleccionaron automáticamente diversos umbrales dentro del rango de los valores de SampEn de entrada y se calculó el par sensibilidad-especificidad para cada uno de ellos. La sensibilidad se consideró como el número de CVEs que recaen a FA correctamente clasificadas, mientras que la especificidad como la proporción de CVEs que mantienen el RSN después de las 4 semanas correctamente identificadas. El umbral óptimo de discriminación entre ambos grupos de CVEs se eligió como aquél cuyo par sensibilidad-especificidad presenta la mínima distancia con el punto que tiene 100 % de sensibilidad y especificidad. Por último, para determinar la existencia de diferencias estadísticas entre ambos grupos de CVEs se utilizó el test paramétrico de la t-student, considerándose un valor de $p < 0{,}05$ estadísticamente significativo.

4. Resultados

A través de la curva ROC se obtuvo un valor de SampEn de $0{,}0301$ como umbral óptimo de discriminación, una sensibilidad del $80{,}95\,\%$ (17/21) y una especificidad del $85{,}71\,\%$ (12/14), tal como se puede apreciar en la Fig. 1(a). Por tanto, se consiguió predecir correctamente el resultado de la CVE en 29 de los 35 ($82{,}86\,\%$) pacientes en los que el procedimiento fue efectivo. Además, tal como se puede observar en la Fig. 1(b), los pacientes que recayeron a FA presentaron un valor medio de SampEn ($0{,}0320 \pm 0{,}0053$) mayor que los que mantuvieron el RSN ($0{,}0350 \pm 0{,}0028$), siendo ambos grupos estadísticamente distinguibles, ya que se obtuvo una significación estadística inferior a $0{,}001$.

También se analizaron los pacientes en los que la FA recurrió inmediatamente después del procedimiento de cardioversión. En este caso, se obtuvo el mayor valor medio de SampEn ($0{,}0350 \pm 0{,}0028$), lo que refuerza considerablemente los resultados obtenidos en el estudio.

5. Discusión y Conclusiones

Teniendo en cuenta que el vector de coeficientes wavelet de una escala contiene la evolución temporal de la similitud entre la AA y la wavelet madre escalada adecuadamente, se puede considerar que la presencia de ondas f más estructuradas está asociada a una AA más organizada [7]. Esta observación podría justificar los resultados obtenidos, los cuales muestran que los pacientes que recaen a FA presentan vectores de coeficientes wavelet menos regulares que los pacientes que mantuvieron el RSN al menos durante las 4 semanas siguientes a la CVE. Además, estos resultados son coherentes con los obtenidos en estudios previos, tales como: (i) cuanto mayor es la organización de la AA, mayor es la tasa de éxito de la cardioversión en FA [19, 8], (ii) cuanto más desorganizada está la AA, mayor es el nivel de energía necesario para que la CVE sea efectiva [9], y (iii) en FA paroxística la cardioversión requiere menos energía que en FA persistente[20]. Todas estas observaciones resaltan que cuanto mayor es el número de reentradas propagándose dentro de las aurículas, menor es la probabilidad de que la CVE sea efectiva, lo cual se podría deber a que cuanto más desorganizada está la AA menor cantidad de tejido auricular es eléctricamente excitado [19]. Por tanto, la necesidad de una menor prolongación del periodo refractario en menor cantidad de células auriculares, cuando la AA está muy organizada, podría ser la justificación de los resultados obtenidos.

Los cinco pacientes en los cuales el RSN no se restauró inmediatamente después de la CVE presentaron los vectores de coeficientes wavelet con menos regularidad. Esta observación incrementa la coherencia y fiabilidad de los resultados obtenidos, y permiten concluir que los pacientes con ondas f más estructuradas presentan una menor probabilidad de recurrencia de la FA después de la CVE.

En trabajos previos se han presentado parámetros de muy diversa índole para predecir la recurrencia de la FA después de la CVE. Así, se han analizado parámetros como la duración de la arritmia [21], el diámetro de la aurícula izquierda [22], la frecuencia auricular dominante [23], etc. Sin embargo, se han obtenido resultados tan variables que no permiten obtener conclusiones relevantes [23]. También se han analizado las posibilidades ofrecidas por varias herramientas de procesado de señal, como el desarrollo de modelos no deterministas [24] o el análisis frecuencial de la variabilidad del ritmo cardíaco [25], pero la capacidad predictiva que se ha obtenido en todos estos casos ha sido inferior a la del método propuesto. Por tanto, los resultados obtenidos con la metodología EMW se pueden considerar como muy prometedores aunque deben ser interpretados con cautela puesto que el número de cardioversiones analizadas ha sido reducido. Así pues, sería deseable adquirir una base de datos más grande para obtener un análisis estadístico más riguroso que demuestre la fiabilidad del método propuesto.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto TEC2007-64884 del Ministerio de Educación y Ciencia.

Referencias

[1] Gall NP, Murgatroyd FD. Electrical cardioversion for AF-the state of the art. Pacing Clin Electrophysiol Apr 2007; 30(4):554–567.

[2] Tieleman RG, Gelder ICV, Crijns HJ, Kam PJD, Berg MPVD, Haaksma J, Woude HJVD, Allessie MA. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? J Am Coll Cardiol Jan 1998;31(1):167–173.

[3] Matsuyama A, Jonkman M, de Boer F. Improved ECG signal analysis using wavelet and feature extraction. Methods Inf Med 2007;46(2):227–230.

[4] Vai MI, Zhou LG. Beat-to-beat ECG ventricular late potentials variance detection by filter bank and wavelet transform as beat-sequence filter. IEEE Trans Biomed Eng Aug 2004; 51(8):1407–1413.

[5] Belova NY, Mihaylov SV, Piryova BG. Wavelet transform: A better approach for the evaluation of instantaneous changes in heart rate variability. Auton Neurosci Jan 2007; 131(1-2):107–122.

[6] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analy-

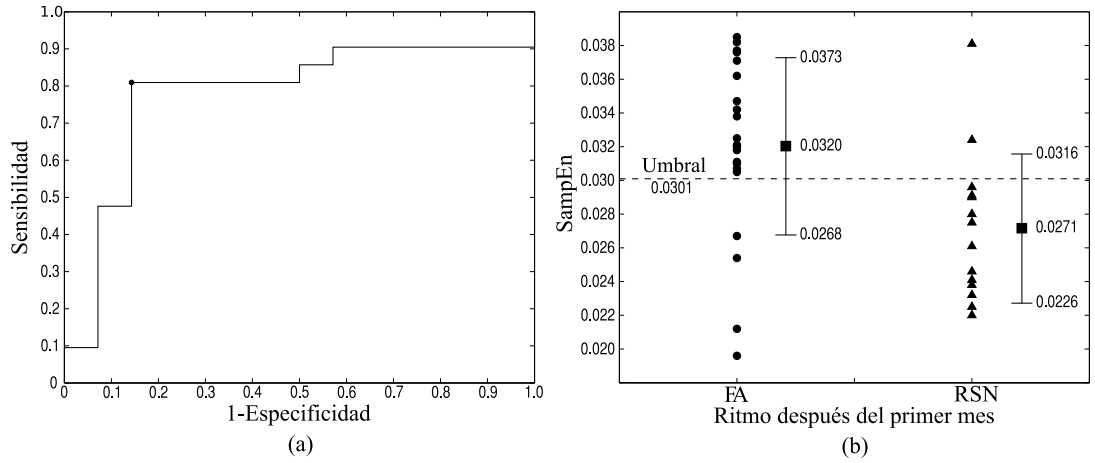


Figura 1. *(a) Curva ROC calculada a partir de los valores de organización obtenidos. (b) Clasificación entre CVEs que resultan en RSN después de las 4 semanas analizadas y las que recaen a FA.*

sis using approximate entropy and sample entropy. Am J Physiol Heart Circ Physiol Jun 2000;278(6):H2039–H2049.

[7] Petrutiu S, Ng J, Nijm GM, Al-Angari H, Swiryn S, Sahakian AV. Atrial fibrillation and waveform characterization. A time domain perspective in the surface ECG. IEEE Eng Med Biol Mag 2006;25(6):24–30.

[8] Sih HJ, Zipes DP, Berbari EJ, Olgin JE. A high-temporal resolution algorithm for quantifying organization during atrial fibrillation. IEEE Trans Biomed Eng 1999;46(4):440–450.

[9] Calcagnini G, Censi F, Michelucci A, Bartolini P. Descriptors of wavefront propagation. Endocardial mapping of atrial fibrillation with basket catheter. IEEE Eng Med Biol Mag 2006;25(6):71–78.

[10] Dotsinsky I, Stoyanov T. Optimization of bi-directional digital filtering for drift suppression in electrocardiogram signals. J Med Eng Technol 2004;28(4):178–180.

[11] Sun Y, Chan K, Krishnan SM. ECG signal conditioning by morphological filtering. Comput Biol Med Nov 2002; 32(6):465–479.

[12] Ferdjallah M, Barr RE. Adaptive digital notch filter design on the unit circle for the removal of powerline noise from biomedical signals. IEEE Trans Biomed Eng Jun 1994;41(6):529–536.

[13] Mallat S. A Wavelet Tour of Signal Processing. Academic Press, 1999. ISBN 0-12-466606-X.

[14] Bollmann A. Quantification of electrical remodeling in human atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2000;47(2):207–209.

[15] Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. Proc Natl Acad Sci U S A Mar 1991; 88(6):2297–2301.

[16] Alcaraz R, Rieta JJ. Adaptive singular value QRST cancellation for the analysis of short single lead atrial fibrillation electrocardiograms. Comput Cardiol 2007;34:513–516.

[17] Stridh M, Sörnmo L, Meurling CJ, Olsson SB. Sequential characterization of atrial tachyarrhythmias based on ECG time-frequency analysis. IEEE Trans Biomed Eng Jan 2004;51(1):100–114.

[18] Courdec JP, Zareba W, Burattini L, et. al. Detection of abnormal time-frequency components of the QT interval using wavelet transformation technique. Proc Comput Cardiol 1997;24:661–664.

[19] Everett TH, Kok LC, Vaughn RH, Moorman JR, Haines DE. Frequency domain algorithm for quantifying atrial fibrillation organization to increase defibrillation efficacy. IEEE Trans Biomed Eng Sep 2001;48(9):969–978.

[20] Lau CP, Lok NS. A comparison of transvenous atrial defibrillation of acute and chronic atrial fibrillation and the effect of intravenous sotalol on human atrial defibrillation threshold. Pacing Clin Electrophysiol Oct 1997;20(10 Pt 1):2442–2452.

[21] Duytschaever M, Haerynck F, Tavernier R, Jordaens L. Factors influencing long term persistence of sinus rhythm after a first electrical cardioversion for atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol Jan 1998;21(1 Pt 2):284–287.

[22] Flugelman MY, Hasin Y, Katznelson N, Kriwisky M, Shefer A, Gotsman MS. Restoration and maintenance of sinus rhythm after mitral valve surgery for mitral stenosis. Am J Cardiol Sep 1984;54(6):617–619.

[23] Holmqvist F, Stridh M, Waktare JEP, Sörnmo L, Olsson SB, Meurling CJ. Atrial fibrillatory rate and sinus rhythm maintenance in patients undergoing cardioversion of persistent atrial fibrillation. Eur Heart J Sep 2006;27(18):2201–2207.

[24] Zohar P, Kovacic M, Brezocnik M, Podbregar M. Prediction of maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation by non-deterministic modelling. Europace Sep 2005;7(5):500–507.

[25] Lombardi F, Colombo A, Basilico B, Ravaglia R, Garbin M, Vergani D, Battezzati PM, Fiorentini C. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. J Am Coll Cardiol Jan 2001;37(1):157–162.

Dispositivo portátil basado en el empleo de un sensor de aceleración y orientado al diagnóstico del SAHS

D. Sánchez Morillo[1], J.L. Rojas Ojeda[1], L.F. Crespo Foix[1], A. León[2], N. Gross[3],M.A. Fdez Granero[1]
[1] Grupo de Ingeniería Biomédica y Telemedicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España
daniel.morillo@uca.es, juanluis.rojas@uca.es, luis.crespo@uca.es, ma.fernandez@uca.es
[2] Sección de Neumología y Alergia, H.U. Puerta del Mar, Cádiz, España
antonio.leon@separ.es
[3] Institute for Information Processing Technology (ITIV), Universidad de Karlsruhe, Alemania
gross@fzi.de

Resumen

Se presenta un sistema portátil basado en el empleo de un sensor de aceleración y orientado a la monitorización y registro de señales fisiológicas de sujetos en posición supina. El objetivo fundamental es el de facilitar el diagnóstico de pacientes con sospechas de padecer el síndrome de apnea del sueño.
Se extraen las componentes cardiacas, respiratorias y del ronquido a partir de las vibraciones registradas con un sensor acelerómetro colocado en la cavidad supraesternal del sujeto, de una forma no invasiva.
Fue posible, mediante el empleo de técnicas de procesado digital de la señal, calcular los principales indicadores biomédicos empleados en las más recientes estrategias diagnósticas de la apnea (tasa cardiaca, variabilidad de la tasa cardiaca, actividad simpática y parasimpático, ritmos respiratorios, tasa de ronquidos, pitch asociado a los ronquidos y cuantificación del flujo aeronasal. Estos parámetros fueron comparados con los obtenidos mediante el uso combinado de la Polisomnografía y un micrófono de gran precisión.
Se proporciona por tanto un método simple, portátil, de bajo coste y efectivo, para soportar el costoso proceso de diagnosis del Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS) y de otros desordenes cardiorrespiratorios.

1. Introducción

Los desórdenes respiratorios durante el sueño están ampliamente subdiagnosticados. Entre los diversos grupos establecidos por la Clasificación Internacional de Desórdenes de Sueño (ICSD), el Síndrome de Apnea-Hipopnea de Sueño (SAHS) está incluido en el primer grupo "Desórdenes Intrínsecos del Sueño". El SAHS induce un sueño no reparador e importantes efectos durante el día, como somnolencia y desórdenes psiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios [1].

En la actualidad, el diagnóstico de SAHS no es fácil. El proceso es largo y requiere estudios diagnósticos complejos de un alto coste. La Polisomnografía nocturna completa (PSG) es el estándar de facto para el diagnóstico, y consiste en el registro y monitorización de numerosas funciones corporales, para posteriormente proceder al estudio de los cambios biofisiológicos que ocurren durante el sueño. La prueba requiere que multitud de sensores sean dispuestos en el cuerpo del paciente, y lo que es más importante, precisa de un estudio pormenorizado por especialistas de los datos registrados [2][3].

La importante tasa de subdiagnóstico conduce al creciente interés en la búsqueda de alternativas y aproximaciones a la diagnosis. En este sentido, los métodos portátiles constituyen una de las variantes más relevantes.

Este estudio presenta un método novedoso, simple, portátil, de bajo coste y efectivo, que proporciona información de la actividad cardiaca, respiratoria y roncadora, y que está orientado a soportar el costoso proceso de diagnosis del Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS) y de otros desordenes cardiorrespiratorios.

2. Métodos portátiles y estado del arte

El empleo de métodos alternativos a la PSG para evaluar pacientes con sospechas de padecer SAHS ha sido motivo de múltiples revisiones de la literatura [4][5]. Sin embargo, el empleo en la práctica de estos sistemas no se ha extendido, fundamentalmente por los numerosos obstáculos que presentan.

2.1. Actividad cardiaca y respiratoria

La monitorización de la actividad respiratoria es crucial en el diagnóstico del SAHS. Los sistemas portátiles normalmente miden el flujo de aire nasal y oral empleando termopares. Ello permite a médicos y a investigadores estimar la tasa o las paradas respiratorias pero no son eficaces en la detección de hipopneas. Es común también el empleo de transductores de presión para detectar los cambios de presión ocasionados la inspiración y la expiración. Son una mejor alternativa para la detección de eventos respiratorios porque proporcionan una señal cuantitativa vinculada al flujo aeronasal, sin necesidad de emplear una máscara nasal como en el caso de la pneumotacografía [6]. Pueden encontrarse igualmente estrategias alternativas para la cuantificación de la señal de flujo aéreo. En [7][8] se emplean micrófonos o sensores de aceleración para evaluar aspectos relacionados con la respiración mientras los pacientes descansan despiertos o dormidos, sin que esta información proporcione datos relevantes relacionados con el SAHS.

En el estado del arte, la actividad cardiaca es fundamental para el diagnóstico del SAHS y la variabilidad de la frecuencia cardiaca es en este sentido el indicador más prometedor. En [9] se describe un sistema para la

presentación de la tasa cardiaca y respiratoria basado en el análisis espectral de la señal de uno o mas acelerómetros. Este sistema proporciona únicamente estos dos parámetros y su empleo en la diagnosis del SAHS esta muy limitado.

2.2. Actividad roncadora

Los ronquidos registrados mediante la PSG no son cualificados por el especialista en relación al SAHS. Algunos autores sin embargo proponen estrategias de diagnóstico basadas en el análisis exclusivo de los ronquidos [10]. El principal indicador usado en esta línea es el Pitch asociado a cada ronquido.

La PSG y los dispositivos portátiles registran los ronquidos con micrófonos piezoeléctricos colocados en el área pretraqueal.

3. Materiales y Procedimientos

3.1. Equipos y pacientes

Para este estudio, se seleccionaron 15 pacientes de la Unidad del Sueño del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, referidos al servicio de neumología para una evaluación polisomnográfica. La edad de los sujetos oscilo entre los 34 y los 68 años, con una media de 47,60. El índice de masa corporal (IMC) varió entre 25.61 y 48.99, con un valor medio de 36,23. La Tabla 1 refleja las características clínicas del grupo de sujetos participantes del estudio.

	Todos	SAHS +	SAHS -
Sujetos	15	10	5
Edad Media	47,60±11,12	48,3±12,58	46,2±8,52
Mujeres	6,67%	0,00%	100,00%
IMC (kg/m^2)	36,23±7,21	38,30±7,27	32,08±5,52
Tiempo medio registro	225,47	230,08	219,92
IAH	25,13±21,90	36,00±21,96	3,4±1,14

Tabla 1. *Características clínicas de los sujetos del grupo de estudio. SAHS+ indica pacientes con una diagnosis positiva del SAHS. SAHS- incluye sujetos con diagnostico de SAHS negativo;ICM: Índice de masa corporal; IAH: índice de apneas-hypopneas.*

Los pacientes se sometieron a un estudio supervisado del sueño mediante el software SleepLab Polysomnographic System (Erich Jaeger ®). De forma adicional a los sensores del PSG, se empleo el siguiente instrumental:

- Un acelerómetro piezoeléctrico con electrónica integrada (TEDS), modelo Endevco 752A12.
- Un micrófono prepolarizado capacitivo, Bruel&Kjaer modelo 41888A021, para el registro de los ronquidos, para una posterior correlación con la componente roncadora extraída a partir del acelerómetro.
- Un ordenador y una unidad de adquisición portátil Bruel&Kjaer, modelo Pulse Front-End 3560. La tasa de muestreo para ambos sensores se fijó a 8192 muestras por segundo.

3.2. Localización del acelerómetro

La posición del acelerómetro resultó un ítem básico. Tras un estudio sistemático, detallado en [11], se adoptó como solución de compromiso para la relación señal ruido en las bandas de frecuencia afectadas, la cavidad supra-esternal como emplazamiento final. Como resina adhesiva se empleo líquido de benjuí. El micrófono de alta sensibilidad se ubicó en la vertical sobre la cabeza del paciente, a 40cm. de altura sobre la misma, y sujeto mediante un báculo clínico.

3.3. Procesado de señal

Se empleó el Software MathWorks MATLAB® para el procesado digital de las señales y su tratamiento gráfico. Se siguieron tres etapas de procesado diferentes, una para cada componente extraída de la señal captada por el acelerómetro.

Procesado de la componente cardiaca

La variabilidad de la frecuencia cardiaca es el parámetro cardiaco más empleado en la detección del SAHS. Tradicionalmente se ha calculado a partir de la señal ECG, pero en este estudio se propone su obtención a partir de la señal de aceleración. En una primera etapa, tras una decimación de los datos a 1024 muestras/segundo, se eliminaron anomalías (*glitches*) en la señal, empleando un criterio estadístico. Posteriormente se aplicó un filtrado paso alta con frecuencia de corte en f_c=0.67Hz, para eliminar toda la información no relacionada con la actividad cardiaca (movimientos respiratorios y artefactos). La reconstrucción de las series a partir de vibraciones requirió reformular los algoritmos clásicos. Algunas aproximaciones basadas en criterios energéticos fueron testadas pero finalmente se empleó una variante del clásico algoritmo de Pan-Tompkins [12]. Los latidos ectópicos y otras anomalías en las series RR generadas se atenuaron empleando el método de Sapoznikov [13]. La tendencia de la señal de variabilidad cardiaca primaria resultantes se eliminó mediante la técnica conocida como *Smoothness Priors* [14]. Finalmente, se remuestreó la señal de variabilidad mediante interpolación cúbica a una frecuencia final de 4Hz, para obtener una serie equimuestreada (Figura 1).

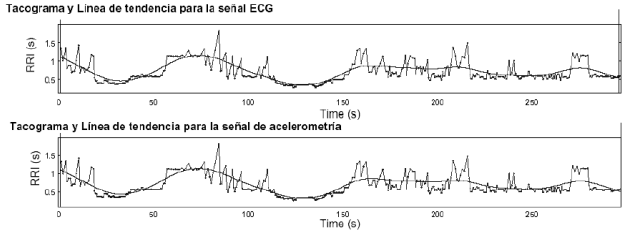


Figura 1. *Tacogramas extraídos a partir de la señal ECG (figura superior) y de la señal de aceleración (figura inferior) para un registro de 10 épocas*

Los parámetros comunes en estudios de variabilidad cardiaca fueron calculados y comparados a los obtenidos a partir de la señal ECG. El estudio comparativo se limitó a series de 5 minutos de duración, puesto que los datos de partida del laboratorio del sueño no alcanzaban las 18

horas de duración prescritas para el análisis de series largas [15].

Procesado de la señal respiratoria

Se seleccionaron 150 segmentos de 75 segundos a partir de los 15 pacientes del grupo de estudio. Para extraer la información respiratoria de la señal de aceleración se empleó un algoritmo muy simple. La señal original fue sometida a decimación (filtrado LP FIR orden 30 hasta 8 muestras/segundo) y eliminación de anomalías. El resto del procesado fue común a las señales de aceleración y de flujo aeronasal, entre las que se estableció una comparación basada en el criterio estadístico de Bland Altmann [16]. Estas etapas consistieron en la eliminación de la componente DC, filtrado FIR LP con fc=1.5Hz y con enventanado de Hamming, y cálculo de la tasa respiratoria mediante un algoritmo basado en autocorrelación en la banda de respiración normal, desde 5 a 30 r.p.m. (0.08-0.5Hz). Las tasas calculadas se suavizaron empleando un filtro exponencial.

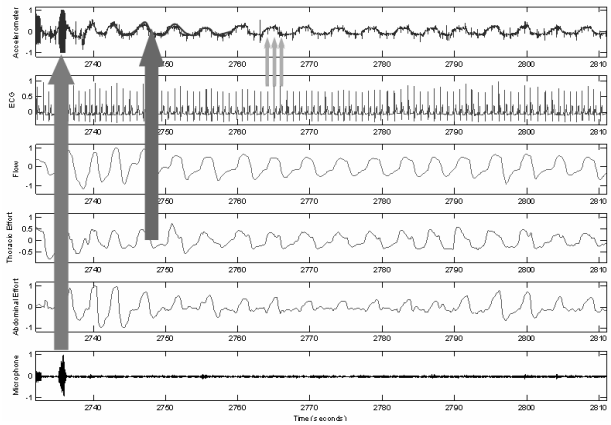


Figura 2. *Componentes cardiorrespiratorias: acelerómetro vs. ECG, flujo aeronasal, esfuerzos y micrófono.*

Procesado de la señal ronquido

Se calculó y comparó el *pitch* asociado a los ronquidos registrados a partir de la señal de aceleración y de la señal captada por el micrófono de alta precisión. El preprocesado incluyó etapas de decimación a 1024 muestras por segundo, corrección de glitches, normalización y eliminación del nivel de continua, y filtrado BP en la banda [0,200Hz]. Para la reducción de ruido se aplicó la técnica de sustracción espectral. En el cálculo final del pitch de cada ronquido, se empleó la técnica de *Centre Clipping* con autocorrelación y detección de picos.

Posición

El acelerómetro es capaz de proporcionar de forma sencilla la posición del sujeto (boca arriba, hacia la derecha o hacia la izquierda). No se discutirá en este estudio este parámetro.

4. Resultados y Discusión

La Figura 2 ilustra los resultados de la adquisición y sincronización de un segmento de la señal de aceleración, las variables cardiorrespiratorias del PSG y el micrófono, para un período de respiración normal. Pueden apreciarse ronquidos, latidos y fases respiratorias en las señales PSG y sus equivalentes en el acelerómetro.

4.1. Actividad cardiaca

Se estudiaron los siguientes parámetros:

- *Dominio Temporal:* RR promedio: promedio de todos los intervalos RR; STDRR: desviación estándar de la serie RR; HR promedio: promedio de la serie HR; RMSSD: raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias de RR normales sucesivos; NN50: número de diferencias entre intervalos NN consecutivos de más de 50 ms; pNN50: proporción que deriva de dividir NN50 por el total de intervalos NN.
- *Dominio Frecuencia:* Potencia espectral de la serie RR en las bandas LF (0.04 a 0.15 Hz) y HF (0.15 a 0.4 Hz), y ratio LF/HF, calculados mediante métodos no paramétricos (DFT) y autorregresivos (AR).
- *No lineales:* Índices de Poincaré, SD_1 y SD_2.

Las Tablas 2,3 y 4 muestran los índices de correlación y los intervalos de confianza al 95% calculados a partir del análisis de Bland Altmann, para el ECG y el sensor acelerómetro.

Parámetro	Coef. Corr. (R)	I.C. 95%	
RR promedio	0,9995	-0,02	0,01
STDRR	0,9937	-0,03	0,01
HR promedio	0,9998	-1,14	1,78
RMSSD	0,9787	-33,96	14,20
NN50	0,9711	-26,94	14,76
pNN50	0,8655	-11,83	5,72

Tabla 2. *Coeficientes de correlación e intervalos de confianza para los parámetros analizados en el dominio del tiempo.*

Parámetro	Coef. Corr. (R)	I.C. 95%	
LF (u.n.) DFT	0,9049	8,40	-13,51
HF (u.n.) DFT	0,8359	14,70	-17,46
Ratio LF/HF DFT	0,9622	0,79	-0,70
LF (u.n.) AR	0,7632	13,31	-18,58
HF (u.n.) AR	0,7072	12,98	-19,70
Ratio LF/HF AR	0,9854	0,27	-0,21

Tabla 3. *Coeficientes de correlación e intervalos de confianza para los parámetros normalizados y calculados en el dominio de la frecuencia empleando DFT y técnicas basadas AR*

Parámetro	Coef. Corr. (R)	I.C. 95%	
SD_1	0,9847	69,60	-267,21
SD_2	0,981	267,24	-92,36

Tabla 4. *Coeficientes de correlación e intervalos de confianza para los parámetros de Poincaré.*

Se induce una excelente correlación el estudio desempeñado, con índices por encima del 96% para la mayoría de parámetros en el dominio temporal. La correlación fue mayor al 95% para el ratio simpático / parasimpático y mayor al 80% para los parámetros HF y

LF calculados mediante DFT. R fue siempre superior al 98% para los parámetros de Poincaré.

4.2. Actividad respiratoria

Las tasas respiratorias calculadas a partir de acelerómetro variaron entre +3.27 y -2.94 r.p.m. las tasas medidas con el termistor PSG, con un 95% de confianza. La diferencia entre las tasas respiratorias calculadas a partir de los dos métodos presentó una media de 0.16 r.p.m. y una desviación estándar de 0.15 r.p.m. La correlación apreciada en el estudio de la componente respiratoria es alta. La tasa respiratoria calculada con el acelerómetro oscilo entre ±3 r.p.m la tasa calculada con el termistor. Se desprende entonces la validez del método para la detección de eventos respiratorios anormales.

4.3. Actividad roncadora

La Tabla 5 ilustra los índices de correlación y los intervalos de confianza del 95% calculados a partir del acelerómetro y mediante el micrófono de alta sensibilidad complementario. Se aprecia un alto grado de correlación. El Pitch se localiza, con un 95% de confianza, entre 11.84Hz arriba y 4.7Hz abajo el valor del mismo parámetro calculado empleando el micrófono de precisión.

Parámetro	Coef. Corr. (R)	I.C. 95%	
Pitch	0,9847	-4,76	11,84

Tabla 5. *Coeficientes de correlación e intervalos de confianza para el Pitch asociado a los ronquidos.*

Aunque la correlación en el estudio del Pitch fue superior al 98%, la pseudo-periodicidad de los ronquidos y la dificultad en la detección automática de los ronquidos (en este estudio la detección automática se ha basado en la medida de potencias cuadráticas medias como índice discriminador de ronquidos), hace que el proceso de cálculo del pitch sea arduo y requiera de elevados recursos computacionales.

5. Conclusiones

El sistema que se presenta, proporciona, con posibilidad de ser empleado en entornos domiciliarios, información de las variables cardiorrespiratorias de utilidad en el diagnostico de los diferentes fenómenos respiratorios anormales que ocurren durante el sueño. Registra y procesa series temporales escalares de variables fisiológicas, empleando un único sensor de aceleración, en sustitución de los electrodos ECG, el termistor, el sensor de posición corporal y el micrófono, empleados en los estudios PSG.

Del estudio comparativo preliminar efectuado, se deducen correlaciones con los métodos de referencia actuales, que permiten considerar la posibilidad de emplear el sistema expuesto como alternativa domiciliaria en la detección del SAHS. En cualquier caso, se requiere un estudio con mayor población, incluyendo la determinación de los índices IAH de los sujetos, para corroborar la eficacia diagnóstica de la técnica que se presenta.

Referencias

[1] H. Peter, T. Podszus, and P. von Wichert, Sleep Related Disorders and Internal Diseases. New York: Springer-Verlag, 1987, pp. 101–107.

[2] American Sleep Disorders Association Task Force, "The Chicago criteria for measurements, efinitions, and severity of sleep related breathing disorders in adults," in Assoc. Professional Sleep Soc. Conf., New Orleans, LA, 1998.

[3] C.Guilleminault and M. Partinen, Obstructive Sleep Apnea Syndrome,Clinical Diagnosis & Treatment. New York: Raven, 1990.

[4] Ross SD et al. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea: evidence report/technology assessment No. 1. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research; February 1999; AHCPR Publication No. 99–002

[5] Flemons W et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature; an evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. Chest 2003; 124:1543–1579.

[6] Norman R, Ahmed M, Walsleben J, et al. Detection of respiratory events during NPSG: nasal cannula/pressure sensor versus thermistor. Sleep 1997; 20: 1175-1184.

[7] John G. Sotos et al. System and method for assesing breathing. US Patent application publication 2006/0155205 A1, 2006.

[8] David Francois. Dispositif pour surveiller la respiration d'un patient. Institut national de la propieté industrielle - PARIS. Publication 2847796/ 02 14920, 2004.

[9] Neil T, Stephen C. Respiration and heart rate monitor. International application published under the patent cooperation treaty (PCT). WO 03/005893 A2, 2003.

[10] Raimon Jané et al. Automatic detection of snoring signals: Validation with simple snorers and OSAS patienrs. Proc. 22th Ann. EMBS Internat. Confer. Chicago, 2000; 3129-3131

[11] Rendon, D.B.; Ojeda, J.L.R.; Foix, L.F.C.; Morillo, D.S.; Fernandez, M.A., Mapping the Human Body for Vibrations using an Accelerometer, Proc. 29th Ann EMBS Internet. Confer. Lyon, 2007; 1671-1674

[12] Pan J, WJ Tompkins. A real time QRS detection algorithm. IEEE Trans. Biomedical Engineering. 32:230-236, 1985.

[13] D. Sapoznikov et al. Methods of arrhythmia removal in heart rate variability analysis. En 13th Annual Int. Conf. of the IEEE-EMBS, volumen 13, páginas 668{669, Orlando, 1991. IEEE Society Press.

[14] M.P. Tarvainen, P.O. Ranta-aho, and P.A. Karjalainen. An advanced detrending method with application to HRV analysis. IEEE Trans. Biomedical Engineering, 49(2):172–175, February 2001.

[15] Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. European Heart Journal 17, 354–381, 1996.

[16] JM Bland et al., "Measuring agreement in method comparison studies," Stat. Methods in Med. Research, vol. 8, pp.135-160, 1999.

Caracterización espectral de los husos de sueño en pacientes con encefalopatía hepática mínima

J.A. Barios[a], M.E. Martino[a], M. Romero-Vives[a], R. Bárcena[b], J.M. Gaztelu[a]

[a]U. de Neurología Experimental,[b]U. de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Ramón y Cajal (HRC), Madrid. (jose.m.gaztelu@hrc.es)

Resumen

La cuantificación visual de los husos de sueño (HS) es una tarea laboriosa y de resultados difícilmente comparables entre distintos laboratorios, que no ha llegado a ser una práctica habitual en la clínica. Presentamos una metodología que permite mejorar la resolución en frecuencia del análisis cuantitativo de la frecuencia dominante en los HS, con la que se demuestra un incremento significativo de la misma en los HS de pacientes con encefalopatía hepática (EH) mínima, que revierte parcialmente tras el trasplante hepático (TH).

1. Introducción

Los husos de sueño (HS) son uno de los marcadores característicos de la fase II de sueño y uno de los pocos grafoelementos del electroencefalograma (EEG) que son específicos del sueño. Aunque fueron descritos por primera vez por Berger [1], el término fue introducido por Loomis [2], haciendo referencia a la forma creciente-decreciente que los caracteriza cuando se observas impresos en el papel del polígrafo durante el registro del EEG.

Este tipo de oscilación del EEG está definida por la asociación de dos ritmos diferentes: ondas en huso de morfología creciente-decreciente a 7–14 Hz (en gatos) o 12–15 Hz (en humanos) con una duración de ∼1–2 segundos, y la repetición periódica de dichas secuencias con un ritmo de 0,1–0,2 Hz. Aparecen destacando sobre un EEG lentificado y de bajo voltaje, típicamente durante sueño II, o relacionados temporalmente con ondas de vértex y complejos K [3, 4, 5].

Su función no está definitivamente establecida. Por un lado, los HS son considerados como eventos de corta duración durante los cuales se incrementa el bloqueo a nivel del tálamo de la transferencia de información sensorial hacia la corteza cerebral, favoreciendo los procesos cerebrales durante el sueño. Esto se manifiesta en la reducción de amplitud en los potenciales evocados auditivos durante el sueño, que es máxima en los periodos de sueño II, ricos en HS [6]. Por otra parte, trabajos recientes sugieren que los HS pueden jugar un papel importante en la consolidación de la memoria. Se ha podido demostrar el incremento en el número de HS tras aprendizaje en voluntarios humanos [7] y en un modelo animal [8], así como en diferentes tareas, en su mayoría relacionadas con memoria declarativa y/o aprendizaje verbal [9].

El estudio cuantitativo de los HS requiere la detección de estos grafoelementos de frecuencia no bien definida, de corta duración, y en el seno de una actividad de fondo —ruido— que no es completamente independiente de la señal [10, 11]; un ejemplo del tipo de problemas donde la percepción humana tiende a superar al análisis numérico. Por ello, a pesar de ser una técnica muy laboriosa y de que sus resultados sean difícilmente comparables entre distintos laboratorios, en los trabajos experimentales que precisan un análisis detallado de los HS habitualmente se ha preferido la cuantificación visual. Por otra parte, el análisis cuantitativo de los HS no ha llegado a ser una práctica habitual en la clínica [4].

El análisis de las frecuencias integrantes de los HS ha sido abordado por distintos autores, en su mayoría mediante análisis visual, considerado habitualmente como el «*gold standard*» [12], con resultados parcialmente discordantes de los métodos automatizados [5]. Entre estos, podemos citar técnicas basadas en el autocorrelograma [13], análisis mediante wavelets [14], algoritmos tipo *matching pursuit* [15, 11], o basados en la Transformada Discreta de Fourier (DFT) [16, 17].

Este estudio muestra la aplicación de una metodología basada en la DFT, que permite mejorar la resolución frecuencial en el análisis de las frecuencias integrantes de los HS, y que es capaz de detectar alteraciones en pacientes con EH mínima, y sus modificaciones tras el TH.

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos de estudio

Se estudiaron los registros polisomnográficos de sueño nocturno realizados en un grupo de pacientes cirróticos seleccionados de la lista de espera para TH y en un grupo de voluntarios sanos, estudiados en la U. de Neurología Experimental del HRC [18, 19]. La población de estudio se distribuyó en dos grupos:

Grupo experimental: 18 pacientes cirróticos con los siguientes criterios de inclusión: 1. No haber padecido episodio alguno de EH sintomática en los últimos 6 meses, ni presentarla en el momento previo al registro, durante la entrevista. 2. No estar tomando medicamentos psicoactivos. 3. No presentar patología relacionada con el sueño ni trastornos psiquiátricos mayores. 4. Los casos de etio-

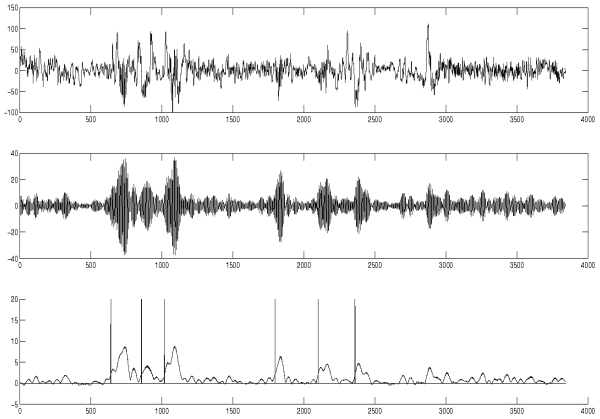


Figura 1. *Ejemplo de detección de HS. De arriba abajo: EEG de sueño NMOR; EEG filtrado entre 10,5-16 Hz; RMS de EEG filtrado. Las marcas verticales señalan los HS detectados por el algoritmo. Época de 30s, abscisas en puntos (1 punto=1/128 s).*

logía alcohólica debían presentar un tiempo de abstinencia superior a 6 meses en el momento de su inclusión en el estudio. 5. El diagnóstico de cirrosis hepática fue confirmado mediante biopsia hepática en la Unidad de TH del HRC.

En el momento del primer registro, el grupo de pacientes (grupo pre-TH) presenta una edad edad media de 57,8 años (rango 38-72), con claro predominio de varones (13). En la etiología de la cirrosis están representadas las más habituales (alcohol 28 %, hepatitis crónica vírica 44 %). En la mayoría de los casos su severidad, evaluada por los grados de Child-Pugh, es de grado moderado (casos A:5; B:9; C:4). En los casos en que fue posible (n=7, grupo post-TH) se realiza un segundo registro varios meses tras el TH (media 9,7; rango 6-11 meses).

Grupo control: Se seleccionaron 18 voluntarios sanos, pertenecientes a la misma área metropolitana que los pacientes y de diversas ocupaciones y nivel cultural, con los siguientes criterios de inclusión: 1. Rango de edades 39-72 años (el mismo que el del grupo experimental). 2. No estar tomando medicamentos psicoactivos ni alcohol en fechas próximas al registro. 3. No presentar patología relacionada con el sueño ni trastornos psiquiátricos mayores. 4. Índice de Epworth < 10 (escala utilizada habitualmente para cuantificación de somnolencia).

La edad media del grupo fue de 55,6 años (rango 38-72), con discreto predominio de varones (11). El estudio estadístico posterior no reveló diferencias significativas demográficas con el grupo experimental.

2.2. Protocolo de registro

El diseño de este estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Ensayos Clínicos del HRC. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes tras información detallada del procedimiento y fines del estudio. Todos los estudios se realizaron en el laboratorio de sueño de la U. de Neurología Experimental del HRC. A su llegada al laboratorio se les realizó una entrevista clínica dirigida a identificar patología relacionada con el sueño, y una breve exploración neurológica.

La presencia de EH sintomática fue descartada durante dicha exploración, requisito que se considera imprescindible para el cumplimiento de la definición de EH mínima. En ninguno de los pacientes se observaron alteraciones del nivel de alerta, alteraciones en la orientación en tiempo y espacio, alteraciones evidentes de personalidad, asterixis ni signos de focalidad neurológica (criterios de West-Haven).

Se realizó a todos los voluntarios y pacientes un estudio mediante polisomnografía en una habitación oscura y tranquila desde las 23:00 a las 7:00 horas, precedido y seguido de un registro del EEG de vigilia con ojos cerrados de 15 minutos de duración. La colocación de los electrodos, de plata clorurada, se realizó de acuerdo al Sistema Internacional 10–20. Además, se destinaron canales EEG adicionales para el registro del electromiograma (EMG) submentoniano, EOG y electrocardiograma. Las impedancias se mantuvieron en todos los casos por debajo de 5 kΩ. Simultáneamente se evaluó la oxigenación sanguínea mediante pulsioxímetro externo.

Las señales fueron registradas con montaje bipolar (derivaciones C3T3, T3O1, C4T4, T4O2, CZA1, EOG y EMG mentoniano) mediante un polígrafo `GRASS` con registro en papel y filtros 0,1-60 Hz. A su salida, eran simultáneamente digitalizadas mediante un conversor A/D de 12 bit, con frecuencia de muestreo de 128 Hz, en un PC con el programa comercial `Experimenter's Workbench` *(Brainwave systems, USA)*. Se almacenaron en disco duro en formato propio del programa y se exportaron a formatos EDF y ASCII para el procesamiento posterior.

Se realizó estadiaje visual del registro polisomnográfico de toda la noche de acuerdo con los criterios de Rechtschaffen y Kales [20], utilizando duración de época de 1 minuto. Se utilizó el programa de libre distribución `Sleep Explorer` [21], que facilita el estadiaje visual —no se utilizó la opción de estadiaje automático— y permite el marcaje de épocas con artefactos para eliminación posterior.

2.3. Procesamiento de las señales

Todos los procesamientos se realizaron sobre `PC` (Intel Core Duo, 2 G de memoria) en entorno `LINUX`. Se ha elaborado un conjunto de programas en el entorno comercial `MATLAB` *(The MathWorks, Natick, MA, USA)*, apoyados sobre los paquetes *opensource* `MATLAB` [22] y `BIOSIG` [23]. El filtrado de las señales se realizó mediante filtros recursivos de 6º orden (Chebyshev tipo II), con ayuda de la función `filtfilt` en `MATLAB`. Los contrastes estadísticos se realizaron en cada caso utizando la t-Student o el test de Mann-Whitney, dependiendo o no del cumplimiento de la hipótesis de normalidad en los datos. Se utilizó un nivel de significación del 95 %. Los estadísticos se calcularon mediante el programa *opensource* `R` [24].

Eliminación automática de artefactos: Se calcula la potencia media en las bandas de frecuencia 0–2 Hz y 20–40 Hz, en segmentos consecutivos de 4 segundos de duración. Cuando dicho valor supera un umbral basado en 4 veces una mediana móvil con ventana de 120 segundos, el fragmento se etiqueta como artefacto y se descarta para posterior análisis [25].

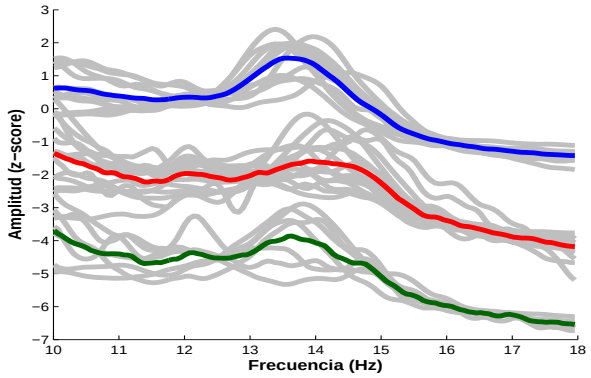


Figura 2. *Espectro de potencia del EEG de sueño NMOR en un rango de frecuencias que incluye a los HS . De arriba abajo, grupos control, pre-TH y post-TH, respectivamente. Los trazos superpuestos corresponden a los distintos individuos de cada grupo, siendo cada uno el EP promedio de todas las épocas de sueño NMOR de cada individuo. Los trazos en color muestran el gran promedio de cada grupo.*

Supresión automática de vigilia intrasueño: A continuación se calcula la Frecuencia Media Dominante (FMD) entre 1 y 12 Hz (Fmd_{1-12}) en épocas de 2 segundos y se etiquetan, considerándolas como vigilia, aquéllas donde supera los 7 Hz. Esta rutina permite la eliminación de despertares de breve duración dentro de épocas de sueño [10].

Análisis espectral: Tras eliminación de artefactos, se seleccionan los fragmentos de sueño pertenecientes a fases de sueño sin Movimientos Oculares Rápidos (NMOR) —ver ejemplo en Figura 1, trazado superior— y se calcula su espectro de potencia (EP) en `MATLAB`, aplicando una ventana de Hanning de 4 segundos de duración con solapamiento del 50 %. Para comparar los sueños de distintos individuos, se normaliza el espectro dividiéndolo por la potencia media de las épocas seleccionadas en cada individuo (Figura 2).

Análisis de HS: Los fragmentos de sueño seleccionados como pertenecientes a fases de sueño NMOR se procesan mediante rutinas que detectan automáticamente los HS en derivaciones de línea media (CZ) —donde éstos muestran su mayor amplitud— y producen listas de tiempos que marcan los fragmentos de la señal original que son candidatos a albergar un HS.

Para ello, se calcula el Valor Cuadrático Medio (RMS) de la señal filtrada entre 10,5 y 16 Hz y se suaviza mediante media móvil con ventana de 0,1 segundos de duración. Se detecta un HS cuando dicho RMS suavizado supera en amplitud pico a pico un umbral igual a 4 veces la desviación estándar de la señal EEG filtrada —nivel elegido de forma empírica tras análisis visual en nuestro grupo de registros, que resulta superior a 5 μV en todos los casos del control, y a 2,5 μV en el grupo experimental pre-TH —. Se marca el «inicio del HS», definido como el instante en el que RMS suavizado supera 1,5 veces dicha desviación estándar.

Tras completar la detección de los HS (Figura 1), se seleccionan fragmentos de 1,0 s a partir del inicio de cada HS (128 muestras, $w_1 \ldots w_n$). Tras restar la media, se aplica una ventana de Hanning de 128 puntos y se rellena con ceros (*zero padding*) hasta obtener 1024 puntos (8 segundos) de

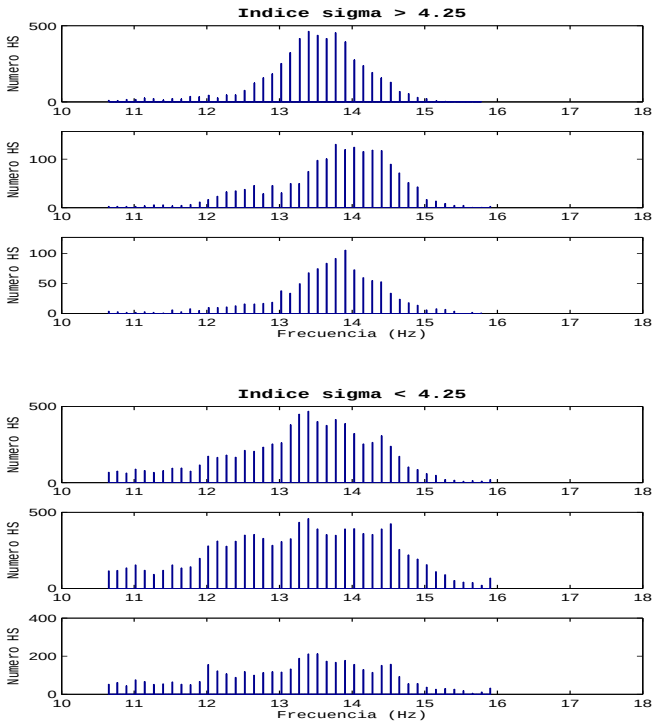


Figura 3. *Histograma de la $f_{dominante}$ de los HS en los tres grupos, clasificados por el índice sigma. De arriba abajo, grupos control, pre-TH y post-TH. Obsérvese, para $I_\sigma > 4,25$, la similitud con los EP promedio de la Figura 2.*

duración. Se calcula su DFT ($R(f)$), que ahora tiene una resolución de 0,125 Hz, y se obtiene el espectro normalizado de frecuencias $S(f) = 2$ x $||R(f)||/\sum_{i=1}^{n} w_i$.

En cada HS, se calculan varios parámetros: (I). El valor máximo (V_{max}) de la potencia espectral en f_{HS}, rango de frecuencias 10,5-16 Hz, que comprende los HS: $V_{max} = max(S(f_{HS}))$; (II). La frecuencia dominante ($f_{dominante}$) de los HS, frecuencia donde se alcanza V_{max}; (III). Valor medio de la potencia en la banda 4-10 Hz, $V_{low} = media(S(f_{[4,10]}))$, y (IV). Valor medio de la potencia en la banda 20-40 Hz, $V_{high} = media(S(f_{[20,40]}))$. El índice sigma ($I_\sigma$), descrito por Huupponen y colaboradores [10], se calcula ahora como

$$I_\sigma = \frac{V_{max}}{(V_{low} + V_{high})/2}.$$

La elevación del I_σ en un segmento de señal traduce el predominio de la banda de frecuencias de los HS frente al resto, e indica una alta probabilidad de HS. Según Huupponen y col., los HS detectados automáticamente y que tienen un $I_\sigma > 4,5$ muestran una alta correlación con los HS detectados visualmente [10].

3. Resultados y discusión

En la tabla 1 se presentan los resultados del detector de HS en los grupos estudiados. Vemos que las diferencias en frecuencia entre los grupos no son significativas cuando $I_\sigma > 0$, mientras que en el subconjunto de HS donde $I_\sigma > 4,25$ la diferencia alcanza el nivel de significación.

La Figura 2 muestra el EP en un rango de frecuencias que comprende a los HS. Con el fin de evaluar las frecuencias

Tabla 1. *Resultados del detector de HS.*

	control	pre-TH	post-TH
Casos (n)	15	15	7
$I_\sigma > 0$			
Número total HS	13233	12521	5437
$f_{dominante}$ (10,5-16 Hz)	13,22	13,13	13,10
$f_{dominante}$ (13-15 Hz)	13,76	13,88	13,87
Amplitud (μV)	16,0	13,72	11,26
$I_\sigma > 4{,}25$			
Número total HS	5334	1777	1067
$f_{dominante}$ (10,5-16 Hz)	13,41	13,62	13,52
$f_{dominante}$ (13-15 Hz)	13,77	14,01**	13,84*
Amplitud (μV)	17,33	15,58	14,92

Significación estadística: $^{**}p<0,05$ entre grupos control y pre-TH; $^{*}p<0,1$ entre grupos control y post-TH.

entre 0,5 y 32 Hz, se ha utilizado una DFT con ventana de 2 segundos, que es un compromiso entre resolución en frecuencia (0,5 Hz) y en tiempo para destacar los HS, cuya duración es de ∼1 segundo. Se observa cómo, en el rango de frecuencias correspondiente a los HS, hay una desviación hacia las frecuencias rápidas en el grupo pre-TH, que revierte parcialmente en el grupo post-TH. Sin embargo, la morfología exponencial decreciente que presenta el EP en el EEG de sueño dificulta precisar exactamente las frecuencias que muestran los cambios más significativos. Esto se cuantifica más adecuadamente mediante la citada $f_{dominante}$.

En la Figura 3 se muestra el histograma de la $f_{dominante}$ de los HS de cada uno de los grupos. Cuando $I_\sigma < 4,25$, la distribución de frecuencias resulta similar en los tres grupos. Sin embargo, con el $I_\sigma > 4{,}25$, se observa, en el grupo pre-TH, una severa reducción en el número de HS válidos (ver Tabla 1), así como una alteración en la distribución de los HS, con una desviación hacia las frecuencias rápidas —cuya morfología recuerda a los del EP (Figura 2)—; ahora es posible precisar que la $f_{dominante}$ es ∼13,8 Hz en el grupo control, ∼14,0 Hz en el grupo pre-TH, y ∼13,8 Hz en el grupo post-TH. En éste último, se aprecia una cierta tendencia a la reversión incompleta de los signos descritos.

4. Conclusiones

La metodología presentada en este trabajo ha permitido estudiar la $f_{dominante}$ de los HS en pacientes con EH mínima, con una resolución temporal y frecuencial superior a la DFT clásica. Los resultados obtenidos indican que en los pacientes del grupo pre-TH existe una desviación significativa de la distribución de los HS hacia frecuencias más altas, que puede responder a una alteración en los mecanismos generadores de los HS en esta patología.

Futuros trabajos podrían precisar si este desplazamiento guarda relación con la evolución y severidad del proceso subyacente, así como si pueden encontrarse alteraciones semejantes en otras patologías relacionadas. El desarrollo de estas técnicas podría servir de base a aplicaciones diagnósticas y de monitorización de procesos patológicos cerebrales.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con el proyecto de investigación en Ingeniería Biomédica MADRIB-CM S2006/SAL-0312

Referencias

[1] Berger, H. Über das Elektroencephalogram des Menschem. Sechste Mitteilung. Arch Psychiatr Nervenkr, 1933, 99, 555-574.
[2] Loomis, A. Harvey, E. y Hobart, G. Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep science, 1935, 81, 597-598.
[3] Steriade, M. Neuronal Substrates of Sleep and Epilepsy. Cambridge University Press, 2003.
[4] Niedermeyer, E. y Lopes da Silva, F. H. Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005.
[5] Gennaro, L. D. y Ferrara, M. Sleep spindles: an overview. Sleep Med. Rev., 2003, 7, 423-440.
[6] Elton, M.; Winter, O.; Heslenfeld, D.; Loewy, D.; Campbell, K. y Kok, A. Event-related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles. J Sleep Res, 1997, 6, 78-83.
[7] Gais, S.; Molle, M.; Helms, K. y Born, J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. J. Neurosci., 2002, 22, 6830-6834.
[8] Eschenko, O.; Mölle, M.; Born, J. y Sara, S. J. Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats. J Neurosci, 2006, 26, 12914-12920.
[9] Clemens, Z.; Fabó, D. y Halász, P. Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. Neuroscience, 2005, 132, 529-535
[10] Huupponen, E. et al. Determination of dominant simulated spindle frequency with different methods. J Neurosci Methods, 2006, 156, 275-283.
[11] Zygierewicz, J. et al. High resolution study of sleep spindles. Clin Neurophysiol, 1999, 110, 2136-2147.
[12] Himanen, S.; Virkkala, J.; Huhtala, H. y Hasan, J. Spindle frequencies in sleep EEG show U-shape within first four NREM sleep episodes. J Sleep Res, 2002, 11, 35-42.
[13] Sohal, V. S.; Pangratz-Fuehrer, S.; Rudolph, U. y Huguenard, J. R. Intrinsic and synaptic dynamics interact to generate emergent patterns of rhythmic bursting in thalamocortical neurons. J Neurosci, 2006, 26, 4247-4255.
[14] Latka, M.; Kozik, A.; Jernajczyk, J.; West, B. J. y Jernajczyk, W. Wavelet mapping of sleep spindles in young patients with epilepsy. J Physiol Pharmacol, 2005, 56 Suppl 4, 15-20
[15] Durka, P. J. y Blinowska, K. J. Analysis of EEG transients by means of matching pursuit. Ann Biomed Eng, 1995, 23, 608-611.
[16] Huupponen, E.; Gomez-Herrero, G.; Saastamoinen, A.; Varri, A.; Hasan, J. y Himanen, S. L. Development and comparison of four sleep spindle detection methods Artif. Intell. Med., 2007, 40, 157-170
[17] Huupponen, E.; Värri, A.; Himanen, S. L.; Hasan, J.; Lehtokangas, M. y Saarinen. Optimization of sigma amplitude threshold in sleep spindle detection. J Sleep Res, 2000, 9, 327-334.
[18] Martino, M. E.; Romero-Vives, M.; Fernandez-Lorente, J.; Vicente, E. D.; Barcena, R. y Gaztelu, J. M. Sleep electroencephalogram alterations disclose initial stage of encephalopathy Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 2002, 24 Suppl D, 119-122
[19] Martino, M. E. Análisis cuantitativo del electroencefalograma en pacientes cirróticos. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Tesis Doctoral. F. de Medicina, U. Autónoma de Madrid, 2003.
[20] Rechtschaffen, A. y Kales, A. A manual of standarized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institutes of Health, 1968, 204.
[21] SleepExplorer – software for analysis and review EEG and polygraphic data. Available online: `http://sleepexplorer.de`, 2004.
[22] Delorme, A. y Makeig, S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. J Neurosci Methods, 2004, 134, 9-21
[23] BioSig for Matlab and Octave – an open source software library for biomedical signal processing. Available online: `http://biosig.sf.net`, 2005.
[24] R Development Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing 2008.
[25] Brunner, D. P. et. al. Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. J Sleep Res, 1996, 5, 155-164.

Caracterización basada en representaciones tiempo–frecuencia paramétricas para la detección de soplos cardíacos

LD. Avendaño-Valencia[1], JM. Ferrero[2], G. Castellanos-Domínguez[1]

[1]Departamento de Ingeniería Electrónica y Computación, Universidad Nacional de Colombia, Manizales, Colombia, {ldavendanov,cgcastellanosd}@unal.edu.co [2] Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España cferrero@eln.upv.es

Resumen

En este artículo se plantea un esquema de extracción de características relevantes de representaciones tiempo–frecuencia (TFR) para la detección de soplos en señales PCG, mediante el análisis de componentes principales de estas superficies. Se plantea el uso de TFR paramétricos estimadas mediante el suavizador de Kalman debido a la precisión mejorada que este brinda. Las pruebas realizadas demuestran que la metodología planteada tiene un desempeño adecuado, permitiendo clasificar las señales PCG con una tasa de acierto cercana al 95 %, sensibilidad del 93 % y especificidad del 97 %, y tiene la capacidad de optimizar la capacidad de caracterización de otras metodologías estudiadas como la transformada de Fourier de tiempo corto y las TFR paramétricas estimadas con LMS y RLS.

1. Introducción

La detección automática de soplos depende fuertemente de la obtención de características apropiadas, relacionadas principalmente con la sincronía, morfología y propiedades espectrales de los sonidos cardíacos [1]. Los soplos cardíacos son señales no estacionarias que exhiben de cambios y transitorios de frecuencia [2] y por lo tanto para clasificar satisfactoriamente estas señales son necesarias técnicas que permitan acoplarse a las dinámicas variantes en el tiempo. Las representaciones tiempo–frecuencia (TFR), que tienen la capacidad de capturar la información de las dinámicas no estacionarias, han sido planteadas con el fin de caracterizar los transitorios no estacionarios y cambios rápidos de la señal PCG [3].

Al respecto, han sido utilizados métodos basados en espectrogramas para extraer la información de distribución de energía [4] o de temporización de componentes frecuenciales [5], obteniendo metodologías que permiten discernir entre señales normales y patológicas. La aplicación de otras técnicas de estimación de TFR más robustas como las distribuciones de la clase Cohen y la transformada wavelet continua para la obtención de información de la señal han sido estudiadas también, obteniendo mejor desempeño en la detección de soplos [6, 7]. El análisis tiempo–frecuencia de las señales PCG con modelos auto regresivos variantes en el tiempo (TVAR) ha sido poco explorado. En general han sido utilizados métodos de estimación de parámetros poco efectivos o que no tienen en cuenta la dinámica cambiante en el tiempo de las señales PCG como el método de Burg o eigenvectores sobre segmentos cortos de la señal [8, 9].

El método planteado en este artículo se enfoca a la extracción de información relevante de las TFR al realizar el análisis de componentes principales de estas superficies, en una metodología conocida como eigenfaces [10]. El análisis con eigenfaces permite reducir al máximo la información redundante dentro de las TFR y maximizar el contenido de información cuya variabilidad es mayor y así mejorando el desempeño en clasificación. Se plantea el uso de las TFR paramétricas debido a sus ventajas como [11]: la parsimonia de representación, precisión mejorada, resolución mejorada, rastreo mejorado de las dinámicas cambiantes en el tiempo, entre otras. Con el uso de un estimador adecuado se pueden maximizar las anteriores ventajas, por lo cual el suavizador de Kalman [12, 13] se plantea como una herramienta que permite acoplar mejor la dinámica de la señal PCG.

Las pruebas demuestran que la metodología planteada, usando el filtro de Kalman, permite clasificar las señales PCG con una tasa de acierto cercana al 95 %, sensibilidad del 93 % y especificidad del 97 %, con un desempeño cercano de las otras metodologías estudiadas como la transformada de Fourier de tiempo corto y las TFR paramétricas obtenidas mediante los algoritmos LMS y RLS, gracias a la capacidad de extracción de información relevante del análisis de componentes principales.

2. Marco teórico

2.1. Estimación de TFR mediante modelos TVAR

La representación tiempo-frecuencia (TFR) $G(k, f)$ de una señal discreta $y[k]$ se define como la potencia en una componente de frecuencia f en el instante de tiempo k. Cuando esta función es invariante en el tiempo se habla de una señal estacionaria, mientras que en el caso contrario, la señal estudiada es no estacionaria. Las señales PCG son un ejemplo de las últimas. La estimación de la TFR de una señal se puede realizar por diferentes métodos, entre los cuales se encuentra la transformada de Fourier de tiempo corto, las transformadas de la clase Cohen, la transforma-

da wavelet y los modelos paramétricos AR variantes en el tiempo (TVAR), que serán discutidos en este artículo.

En un modelo TVAR de orden p (TVAR(p)), la señal y en el instante k depende de la sumatoria ponderada de los p valores anteriores de la señal, donde los valores de ponderación $a_n[k]$ pueden cambiar en el tiempo, y de un proceso aleatorio $\xi[k] \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\xi^2[k])$ que introduce la aleatoriedad en la señal. Esto es:

$$y[k] = \sum_{n=1}^{p} a_n[k]y[k-n] + \xi[k] \tag{1}$$

a partir del modelo anterior, se puede encontrar la densidad espectral de potencia instantánea de la señal $G(k, f)$, mediante la expresión [13]

$$G(k,f) = \frac{\sigma_\xi^2[k]/f_s}{1 + \sum_{n=1}^{p} a_n[k]e^{-j2\pi nf/f_s}} \tag{2}$$

donde f_s es la frecuencia de muestreo de la señal. La concatenación de las PSD instantáneas $G(k, f)$ obtenidas mediante la ecuación (2) constituye la TFR de la señal $y[k]$. En comparación con otros métodos de estimación de TFR, la resolución de los estimadores paramétricos es superior debido a la extrapolación implícita de la secuencia de autocorrelación.

La estimación de la TFR mediante este método consiste de dos pasos, inicialmente la estimación del orden del modelo y posteriormente la estimación del vector de parámetros $\boldsymbol{a}[k] = [a_1[k] \dots a_p[k]]^\top$ y de la varianza $\sigma_\xi^2[k]$. La calidad del estimado de la TFR depende del orden del modelo, y del método de estimación, que son revisados en las siguientes subsecciones.

2.2. Estimación del orden de modelos TVAR

En la literatura se han planteado diversas formas de estimar el orden de modelos paramétricos, entre los más importantes se encuentran los criterios de información, como el de Akaike o el Bayesiano [15]. Los criterios de información se basan en la minimización de una función relacionada con el contenido de información en los residuos del estimador, por ejemplo, el criterio de información Bayesiano $BIC(p) = -2\ln p(y, \boldsymbol{\theta^p}) + p \ln N$ donde $\boldsymbol{\theta^p} = [\boldsymbol{a}[k]^\top \sigma_\xi^2[k]]^\top$ es el vector de parámetros del modelo, N es la cantidad de datos utilizados para la estimación y $p(y, \boldsymbol{\theta^p})$ constituye la función densidad de probabilidad conjunta de y y los parámetros $\boldsymbol{\theta^p}$. El primer término de la función consiste en la función de verosimilitud del modelo, mientras que el segundo es un término de penalización para órdenes altos.

En [14] se ha adaptado el criterio BIC para su uso en señales no estacionarias, mediante el promediado sobre diversas ventanas de tiempo, obteniéndose así la expresión $BIC(p) = \frac{N}{M}\sum_{k=1}^{M} \ln \hat{\sigma}_{p,k}^2 + p \ln N$ donde $\hat{\sigma}_{p,k}^2$ es la varianza estimada del proceso con un modelo de orden p a partir de la muestra y_k, y M es la cantidad de ventanas de estimación utilizadas.

2.3. Estimación de parámetros de modelos TVAR mediante el suavizador de Kalman

Sea $y[k]$ la salida del modelo TVAR(p) dado en (1). El problema consiste en estimar los p parámetros desconocidos de $\boldsymbol{a}[k]$ y $\sigma_\xi^2[k]$. Esto es un problema no determinístico que puede ser resuelto con el algoritmo del filtro de Kalman, basado en la representación en espacio de estados de la evolución de los parámetros.

Para obtener una representación en espacio de estados del modelo TVAR(p), se define un término de regresión de observaciones previas como $\boldsymbol{H}[k] = [y[k-1] \dots y[k-p]]$. Usando esta notación, la ecuación (1) puede ser reescrita como

$$y[k] = \boldsymbol{H}[k]\boldsymbol{a}[k] + \xi[k] \tag{3}$$

en una forma correspondiente a un modelo de observación lineal donde $\boldsymbol{H}[k]$ es el vector de regresión. Cuando no se tiene información disponible acerca de la forma de evolución del estado $\boldsymbol{a}[k]$ se recurre al uso del modelo de caminata aleatoria [12] produciendo una ecuación de estado de la siguiente forma

$$\boldsymbol{a}[k+1] = \boldsymbol{a}[k] + \boldsymbol{w}[k] \tag{4}$$

donde $\boldsymbol{w}[k]$ corresponde a un proceso Gaussiano $\mathcal{N}(0, \boldsymbol{R_w})$.

Las ecuaciones (3) y (4) forman el modelo de la señal en espacio de estados para el proceso TVAR $y[k]$, que puede ser estimado mediante el filtro de Kalman. En algunas aplicaciones en las cuales no es necesaria la estimación en tiempo real del vector de parámetros $\boldsymbol{a}[k]$ y de $\sigma_\xi^2[k]$, es posible tener en cuenta también los valores futuros de y, siendo razonable el uso del suavizador de Kalman, también conocido como el suavizador de Rauch-Tung-Striebel [12], permitiendo una estimación más efectiva que solo con el filtro de Kalman.

2.4. Esquema de reducción de dimensionalidad

Con el fin de reducir la cantidad de datos en las TFR se pueden usar esquemas de reducción de dimensionalidad como el de eigenfaces [10] o análisis de componentes principales (PCA) para imágenes. En este método se plantea que la TFR corresponde a un punto un espacio de alta dimensión, donde cada punto de la TFR corresponde a una dimensión en el espacio de características. Mediante el análisis de componentes principales (PCA) se selecciona una proyección lineal que reduzca la dimensionalidad y maximice la variabilidad de las muestras proyectadas.

Definiendo el problema formalmente, se considera un conjunto de N imágenes de muestra $\{\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \dots, \boldsymbol{x}_N\}$ que toma valores en un espacio n-dimensional. Ahora considérese una transformación lineal del espacio original n-dimensional $\boldsymbol{X}$ a un espacio de características m-dimensional $\boldsymbol{Y}$, donde $m < n$ [16]. La representación del punto k en el espacio transformado está dada por

$$\boldsymbol{y}_k = \boldsymbol{W}^\top \boldsymbol{x}_k \qquad k = 1, 2, \dots, N \tag{5}$$

donde $\boldsymbol{W} = [\boldsymbol{w}_1, \boldsymbol{w}_2, \dots, \boldsymbol{w}_m] \in \mathbb{R}^{n \times m}$ es una matriz con columnas ortonormales, correspondientes a los m vectores

propios $\boldsymbol{w}_k$ relacionados con los m mayores valores propios de la matriz de covarianza Σ_x definida como

$$\boldsymbol{\Sigma_x} = \sum_{k=1}^{N} (\boldsymbol{x}_k - \boldsymbol{\mu})(\boldsymbol{x}_k - \boldsymbol{\mu})^\top \qquad (6)$$

donde $\boldsymbol{\mu} \in \mathbb{R}^n$ es la imagen media de todas las muestras.

Dado que los eigenvectores $\boldsymbol{w}_k$ tienen la misma dimensión de las imágenes originales, se les refiere como eigenpictures o eigenfaces. Utilizando la representación de las TFR dada por (5), se puede entrenar un clasificador que separe las características en el espacio transformado.

3. Marco experimental

3.1. Base de datos

La base de datos usada consiste de registros PCG de 148 adultos quienes han dado su consentimiento informado y han pasado por un examen médico con la aprobación de un comité ético. Los datos fueron adquiridos mediante un estetoscopio electrónico (WelchAllyn® Meditron) que adquiere las señales PCG y de forma simultánea señales ECG de 3 derivaciones. Ambos tipos de señales son digitalizadas a 44.1 kHz con una resolución de 16 bits. De cada paciente se toman 8 registros de alrededor de 8 segundos, correspondientes a los cuatro focos tradicionales de auscultación (mitral, tricúspide, aórtica y pulmonar) en la fase de apnea post expiratoria y post inspiratoria.

Los ocho registros de cada paciente son etiquetados por un grupo de cardiólogos, mediante un proceso de diagnóstico rutinario. Un conjunto de 50 registros resultaron normales, mientras que los restantes 98 tenían evidencia de soplo cardíaco, causado por desórdenes valvulares (estenosis aórtica, regurgitación mitral, etc). Los registros son filtrados mediante wavelet denoising, remuestreados y segmentados, obteniendo de esta forma un conjunto de registros segmentados por latidos.

Los registros segmentados son seleccionados de nuevo para generar conjuntos de entrenamiento y validación, mediante la inspección visual y auditiva por parte de un cardiólogo, obteniendo entonces 201 latidos normales y 201 latidos patológicos, que son utilizados en las pruebas realizadas para este artículo.

3.2. Resultados

La metodología de clasificación y validación consiste en la estimación de las TFR de las señales normales y patológicas, de las cuales se escogen conjuntos de entrenamiento (70 %) y validación (30 % restante) a través de un muestreo aleatorio. Sobre el grupo de entrenamiento se realiza la metodología de eigenfaces y se entrena un clasificador en el espacio de características que posteriormente es probado en el conjunto de validación. Este procedimiento se repite 11 veces con el fin de generar una prueba de desempeño sobre diferentes conjuntos de entrenamiento y validación. Las TFR son obtenidas mediante cuatro métodos: un método no paramétrico, la transformada de Fourier de tiempo corto (STFT), y tres métodos paramétricos basados en la estimación de parámetros AR mediante los algoritmos adaptativos de mínimos cuadrados (LMS) y mínimos cuadrados recursivos (RLS) [17], y el suavizador de Kalman. Los parámetros de cada uno de los algoritmos se muestran en la Tabla 1. El orden de los modelos TVAR obtenido mediante el criterio BIC es $p = 6$.

Algoritmo	Parámetros
STFT	Ventana rectangular 1024 puntos
LMS	Parámetro de adaptación $\mu = 2$
RLS	Factor de olvido $\lambda = 0{,}99$
Kalman	Factor de olvido $\lambda = 0{,}98$
Estimador de varianza	Función de suavizado Gaussiana de 200 puntos y apertura $\sigma = 1/2$
	Parámetro de suavizado $\alpha = 0{,}98$

Tabla 1. *Parámetros de los métodos de estimación.*

Mediante la metodología anterior se obtienen TFR de 600×500 puntos que se reducen a 120×100 que posteriormente con la metodología de eigenfaces se ha obtenido que en el peor de los casos se obtiene el 90 % de la información con los primeros 20 componentes principales. En la Figura 1 se muestra la representación de las TFR según los primeros dos componentes principales para cada una de las metodologías estudiadas, utilizando el conjunto completo de 201 señales normales y 201 soplos.

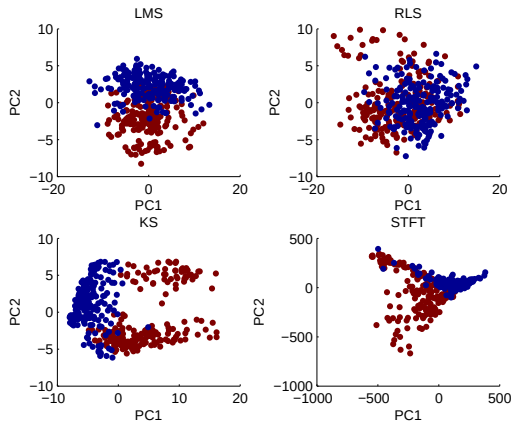


Figura 1. *Representación de las TFR en función de los primeros dos componentes principales para los cuatro estimadores de TFR estudiados. Los puntos azules corresponden a señales normales y los puntos rojos a soplos. Superior izquierda: LMS, Superior derecha: RLS, Inferior izquierda: Kalman, Inferior derecha: STFT.*

Los datos en el espacio PCA son clasificados mediante el clasificador Bayesiano lineal y el de K vecinos más cercanos (5-NN). Los resultados de clasificación se encuentran en la Tabla 2.

4. Discusión

Se encuentran grandes diferencias entre las TFR obtenidas mediante los cuatro métodos. Una inspección visual de aquellas obtenidas mediante el filtro de Kalman demuestra que tiene mayor suavidad y mejor correspondencia al fenómeno observado en la señal en el tiempo. En el caso de la señal normal, se observa la correspondencia entre la aparición de los eventos S1 y S2 y las concentraciones de energía en la TFR obtenida con el suavizador de Kalman

Clasificador Bayesiano lineal

Método	Tasa de Acierto	Sensibilidad	Especificidad
LMS	$91{,}35 \pm 3{,}12$	$92{,}22 \pm 2{,}90$	$90{,}48 \pm 4{,}89$
RLS	$92{,}00 \pm 2{,}08$	$91{,}75 \pm 2{,}43$	$92{,}26 \pm 3{,}39$
Kalman	$92{,}99 \pm 1{,}64$	$93{,}09 \pm 2{,}27$	$92{,}88 \pm 2{,}44$
STFT	$91{,}28 \pm 1{,}33$	$93{,}33 \pm 2{,}05$	$89{,}23 \pm 2{,}30$

Clasificador 5–NN

Método	Tasa de Acierto	Sensibilidad	Especificidad
LMS	$93{,}17 \pm 1{,}70$	$90{,}87 \pm 3{,}36$	$95{,}48 \pm 2{,}05$
RLS	$93{,}87 \pm 1{,}38$	$91{,}59 \pm 2{,}70$	$96{,}15 \pm 1{,}61$
Kalman	$95{,}30 \pm 1{,}06$	$93{,}39 \pm 2{,}12$	$97{,}22 \pm 1{,}22$
STFT	$93{,}58 \pm 1{,}05$	$91{,}88 \pm 2{,}25$	$95{,}28 \pm 1{,}24$

Tabla 2. *Resultados de validación cruzada.*

en esos instantes, mientras que en las otras TFR paramétricas, aunque sí se pueda observar una relación entre la señal y lo observado en la TFR, no es claro el instante de inicio de cada uno de los eventos. Por su parte, en la STFT la información también se encuentra localizada, pero no tiene la resolución que tienen los otros métodos.

La Figura 1 muestra que el espacio de características obtenido al realizar el análisis de eigenfaces genera nubes de datos separables. Se observa en particular que con la representación obtenida para las TFR estimadas con el suavizador de Kalman se generan dos concentraciones de datos diferentes en la clase patológica (puntos rojos) que podría indicar tipos de patologías diferentes.

Los resultados de la prueba de validación cruzada demuestran también que la precisión extra que brinda la estimación con el filtro de Kalman se ve reflejada en un mayor desempeño en la discriminación de señales PCG normales y patológicas. Las tasas de acierto obtenidas con el clasificador Bayesiano son un poco inferiores a aquellas obtenidas con K–NN, pero demuestran la consistencia en los métodos de caracterización, obteniendo el mayor desempeño con el suavizador de Kalman, seguido por el algoritmo RLS, luego la STFT y finalmente LMS. La varianza de las tasas de acierto demuestra que tanto el suavizador de Kalman como la STFT tienen mayor separabilidad en el espacio de características, siendo estos más consistentes en la etapa de clasificación.

5. Conclusiones

En este artículo se ha propuesto una metodología para la caracterización de señales PCG a través del uso de las TFR paramétricas. Las resultados demuestran que la metodología planteada tiene un desempeño adecuado, permitiendo clasificar las señales PCG con una tasa de acierto cercana al 95 %, sensibilidad del 93 % y especificidad del 97 %, y, además, de optimizar la capacidad de caracterización de otras metodologías estudiadas como la transformada de Fourier de tiempo corto y las TFR paramétricas estimadas con LMS y RLS.

Agradecimientos

Este artículo se realiza dentro marco de trabajo del proyecto financiado por Colciencias: *Sistema de identificación de fuentes localizadas epileptopatogénicas empleando modelos espaciotemporales de representación inversa* y por *Programa de Becas para Estudiantes Sobresalientes de Posgrado* de la Universidad Nacional de Colombia. Los autores agradecen a ambas instituciones por su apoyo para el desarrollo satisfactorio de este proyecto.

Referencias

[1] Tilkian, A.G. and Conover, M.B. (2001), 'Understanding Heart Sounds and Murmurs: With an Introduction to Lung Sounds', Philadelphia: W. B. Saunders Co.

[2] Ergen, B. and Tatar, Y. (2003) 'Time-frequency analysis of phonocardiogram' *4th International Conference Measurement*, Smolenice, Slovak Republic.

[3] Sejdic, E. and Jiang, J. (2004) 'Comparative study of three time-frequency representations with applications to a novel correlation method', *Proceedings IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing* **2** 633–636.

[4] Jeharon, H. and Seagar, A. and Seagar, N. (2005) 'Feature Extraction from Phonocardiogram for Diagnosis based on Expert System' *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference*, Thailand **5**, 5479-5482.

[5] Javed, K. and Venkatachalam, P.A. and Fadzil, A. (2006) 'A Signal Processing Module for the Analysis of Heart Sounds and Heart Murmurs' *Journal of Physics: Conference Series*, **34** 1098–1105.

[6] Ergen, B. and Tatar, Y. (2003) 'Optimal continuous wavelet analysis of periodogram signals' *IJCI Proceedings of International Conference on Signal Processing*, **1**(2).

[7] Debbal, S.M. and Bereksi-Reguig, F. (2006) 'Time-frequency analysis of the first and the second heartbeat sounds' *Applied Mathematics and Computation* **184**(2) 1041–1052.

[8] Akay, Y.M. and Akay, M. and Welkowitz, W. and Semmlow, J.L. and Kostis, J.B. (1993), 'Noninvasive acoustical detection of coronary artery disease: a comparative study of signal processing methods', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **40**(6) 571–577.

[9] Chen, D. and Durand, L.-G. and Guo, Z. and Lee, H.C. (1997), 'Time-frequency analysis of the first heart sound. Part 2: An appropriate time-frequency representation technique', *Med. Biol. Eng. Comput.* **35** 311–323.

[10] Turk, M. and Pentland, A. (1991), 'Eigenfaces for Recognition', *Journal on Cognitive Neuroscience* **3**(1).

[11] Poulimenos, A. and Fassois, S. (2006) 'Parametric time-domain methods for non-stationary random vibration modelling and analysis – A critical survey and comparison' *Mechanical Systems and Signal Processing*, **20**, 763–816.

[12] Haykin, S. (2001), *Kalman Filtering and Neural Networks*, first edn, Wiley Interscience.

[13] Tarvainen, M. and Georgiadis, S. and Karjalainen, P. (2005) 'Time-Varying Analysis of Heart Rate Variability with Kalman Smoother Algorithm' *Proc. 27th Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society IEEE-EMBS 2005* 2718–2721.

[14] Avendano-Valencia, LD. & Castellanos-Domínguez, G. (2008), Selección de orden óptimo para modelado AR en señales EEG, *Avances en Sistemas e Informática* **5**(1)

[15] Stoica, P. & Selén, Y. (2004), Model order selection, a review of information criterion rules, *IEEE signal processing magazine* pp. 36–47.

[16] Belhumeur, P. and Hespanha, J. and Kriegman, D. (1997), 'Eigenfaces vs. Fisherfaces: Recognition Using Class Specific Linear Projection', *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Learning* **19**(7), 711–720.

[17] Diniz, P. S. (2002), *Adaptive filtering, algorithms and practical implementation*, Kluwer Academic Publishers.

Análisis de los Wavelet Packets adaptativos en codificación de ECG.

E. Moreno–Martínez[1], M. Blanco–Velasco[1], F. Cruz–Roldán[1], P. Amo–López[1], C. Hernando–Ramiro[1]

[1]Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad de Alcalá, Madrid, España
{eduardo.morenom, manuel.blanco}@uah.es

Resumen

Los métodos de descomposición de señales como la transformada Wavelet (WT: Wavelet Transform) han sido ampliamente utilizados en diversas aplicaciones incluyendo procesamiento de imágenes, voz y señales biomédicas, en las cuales se han obtenido buenos resultados derivados de su utilización. En este artículo, se analizan dos versiones de la TW: La transformada Wavelet discreta (DWT: Discrete Wavelet Transform) y los Wavelet Packets (WP). La DWT se implementa por medio de un banco de filtros de estructura fija del cual se obtiene una base válida para representar señales. Los WP son una generalización de DWT del cual se obtiene una librería de bases, de manera que se puede seleccionar aquel conjunto que mejor represente a la señal. Aunque a priori, los WP son superiores que la DWT desde un punto de vista teórico, este hecho no ha sido reflejado en su uso. Este trabajo presenta un experimento que muestra el comportamiento de los WP y su habilidad para adaptarse a la señal de entrada. Los resultados muestran que la caracterización de la señal mediante WP es más eficiente obteniendo buenos resultados en el caso de señales electrocardiográficas (ECG).

1. Introducción

El objetivo del análisis de señales utilizando métodos transformados es la extracción de información significativa de estas por medio de una transformada. Algunos métodos asumen características de las señales, por lo que pueden dar buenos resultados siempre que dichas suposiciones sean correctas. De manera inversa, la suposición de premisas previas al análisis puede inducir a errores.

En general los métodos transformados se aplican sobre señales estacionarias, como en el caso de la transformada de Fourier (FT: *Fourier Transform*), que proporciona información sobre la distribución frecuencial de la energía. En el mundo real, las señales en general no tienen componentes estacionarias. Esto motiva el uso de la transformada localizada de Fourier (STFT: *Short Time Fourier Transform*) que introduce dependencia temporal sobre la FT. Usando la STFT, se obtiene una resolución uniforme en el dominio tiempo–frecuencia no permitiendo la obtención de una buena resolución en ambos dominios de manera simultánea. La transformada wavelet continua (CWT: *Continous Wavelet Transform*) viene a resolver esta limitación [1]. Para ello usa una ventana variante en el tiempo que se adapta a las componentes frecuenciales de la señal. La idea de analizar una señal en varias escalas y resoluciones partió simultáneamente desde diferentes campos como las Matemáticas, la Física y la Ingeniería. A mediados de los años 80, Morlet, Grossman y Meyer contribuyeron en este campo estableciendo los fundamentos [2]. La comunidad que se dedica al procesado de señal se centró en las *wavelets* cuando I. Daubechies enlazó estas con el tratamiento de señales en tiempo discreto [3].

La DWT y los WP se han usado en diversas aplicaciones que van desde el procesado de voz, al procesado de imagen y al tratamiento de señales biomédicas. Podemos encontrar ejemplos del uso de la DWT en tratamiento de imágenes en [4] y [5]. En procesamiento de voz, la DWT y los WP se han utilizado en compresión [6], detección [7] y mejora de audio [8], [9]. En el caso de aplicaciones de procesado de señales biomédicas, la DWT y los WP se han empleado de manera extendida sobre señales de electroencefalograma (EEG) y electrocardiograma (ECG). Algunas contribuciones en procesamiento de EEG se presentan en [10] y [11]. Respecto al procesado de señales electrocardiográficas se pueden destacar contribuciones en eliminación de ruido [12], reconocimiento de patrones y puntos característicos [13] y compresión de ECG, donde se pueden encontrar ejemplos de utilización de la DWT y los WP en [14, 15, 16].

La mayoría de los trabajos con la transformada wavelet están basados en el uso de la DWT. Sin embargo, los WP son superiores desde un punto de vista teórico por ser una herramienta adaptativa que permite representar la señal de entrada de una manera más eficiente. Uno de los motivos del mayor uso de la DWT es que los WP necesitan un mayor coste computacional debido al proceso para elegir la mejor base. Otro factor, en el caso de la DWT, es que la jerarquía entre coeficientes proporciona ciertas ventajas que pueden se pueden utilizar, como en el caso de la compresión mediante el algoritmo Embedded Zerotree Wavelet [5]. Contrariamente, la jerarquía en los WP es más complicada siendo mucho más difícil de aprovechar.

En este trabajo, analizaremos el comportamiento adaptativo de los WP. Nuestra hipótesis es que representar la señal de entrada con la mejor base posible mejorará el posterior análisis gracias a una mejor y más eficiente caracterización de la señal. Para probar esta hipótesis, se presenta un estudio de los WP con registros de ECG.

El artículo esta organizado como sigue. La sección 2 pre-

senta una breve introducción de los WP. El estudio experimental se realiza en la sección 3, donde se realiza la correspondiente discusión. Para finalizar, se presentan las conclusiones en la sección 4.

2. Transformada Wavelet Packets

La DWT puede calcularse de manera eficiente utilizando bancos de filtros de dos canales de reconstrucción perfecta que se aplican de manera iterativa sobre la rama de paso bajo. Se obtienen así un conjunto de coeficientes de aproximación y de detalle. La salida de los filtros paso alto da como resultado los coeficientes wavelet de detalle (d_k) mientras que la salida de los filtros paso bajo da como resultado los coeficientes de escala (c_k) o de aproximación:

$$f(t) = \sum_k c_{j_0}(k)\,\varphi_{j_0,k}(t) + \sum_k \sum_{j=j_0}^{\infty} d_j(k)\,\psi_{j,k}(t) \quad (1)$$

donde $\varphi(t)$ y $\psi(t)$ en la expresión anterior son las funciones base que permiten generar $f(t)$ en el espacio de Hilbert $L^2(\mathbb{R})$[17].

Los WP son una generalización de la DWT. Fueron propuestos por Coiffman y Winckerhauser en 1992 para obtener mejor resolución en las frecuencias altas. Mediante los WP se descompone la salida del filtro paso alto, o lo que es lo mismo, los detalles más finos. El algoritmo de implementación de los WP se inicia con un banco de filtros en estructura de árbol binario de manera que el número de capas o niveles depende de la resolución deseada. En la figura 1 se muestra un ejemplo de 4 capas. La señal de entrada se descompone de manera iterativa aplicando un banco de filtros de análisis de 2 canales. La flecha a la derecha representa la rama paso bajo, mientras que la flecha de la izquierda representa la rama paso alto. Cada rama consiste en un filtro lineal seguido de un diezmador de orden 2.

El árbol binario se puede considerar como una libreríá de bases llamadas WP, de las cuales, sólo se necesita una. El objetivo es seleccionar la mejor base para representar la señal realizando una poda del árbol binario de la manera más eficiente posible. De esta forma, las bases se eligen de manera adaptativa en función del criterio de poda del árbol binario. En este trabajo, la señal de entrada se procesa analizando bloques no solapados de *N* muestras, donde *N* es potencia de dos. La mejor base se selecciona de acuerdo con el principio de entropía de Shannon $H(x)$ [18],

$$H(x) = -\sum_k \left(\frac{|v_k[n]|^2}{\|x[n]\|^2}\right) \log_2 \left(\frac{|v_k[n]|^2}{\|x[n]\|^2}\right), \quad (2)$$

donde $v_k[n]$ es la señal a la salida de una rama cualquiera del árbol y $x[n]$ es la señal de entrada. El resultado de esta ecuación es un escalar para cada nodo del árbol binario a partir del cual se cuantifica la información que proporciona dicha rama. En la figura 1 se muestra un ejemplo de selección de la mejor base, en la cual se han representado los costes de cada nodo. El coste de un nodo raíz se compara con la suma de sus descendientes, manteniendo aquellos nodos con menor coste de información. Las ramas que se han desechado en la figura 1 con el mecanismo de poda del árbol binario original están representadas con líneas discontinuas y el banco de filtros de análisis para el correspondiente bloque de *N* muestras se representa con una línea continua. La señal original se recupera por medio del banco de filtros de síntesis representado en la figura 1. Nótese que en la fase de reconstrucción, cada par de flechas representa un banco de filtros de síntesis de dos canales, donde cada rama está compuesta por un interpolador de orden 2 seguido de un filtro paso bajo o paso alto según sea necesario.

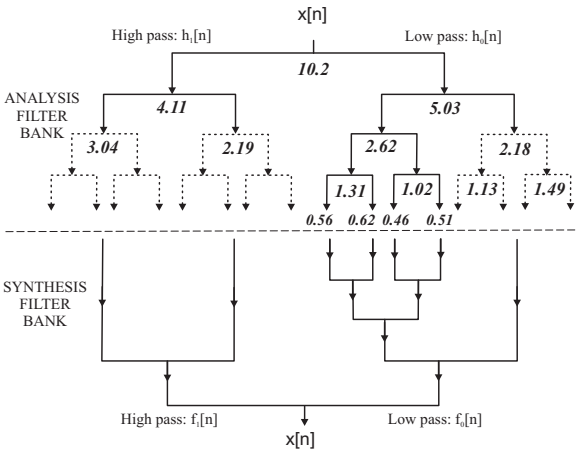


Figura 1. *Ejemplo de implementación de WP con 4 capas.*

3. Estudio Experimental

Este estudio muestra la habilidad que tienen los WP para adaptarse a los bloques de entrada para obtener una caracterización efectiva de la señal. Por lo tanto, nos permite determinar si el algoritmo de poda es eficiente o lo que es lo mismo, si da lugar a diferentes configuraciones de bancos de filtros para diferentes bloques de señal.

Se ha elegido la MIT-BIH Arrythmia Database [19] ya que es una base de datos accesible y pública utilizada en otros trabajos. También presentamos un ejemplo de WP aplicado a compresión de ECG. Por este motivo analizamos un conjunto de ECGs extraídos de la MIT-BIH utilizados en aplicaciones de compresión [15].

Los ficheros de la base de datos están formados por 2 derivaciones muestreadas a 360 Hz con 11 bits de resolución. El conjunto seleccionado consiste en los 10 primeros minutos de cada derivación de los registros: 100, 101, 102, 103, 107, 109, 111, 115, 117, 118 y 119. El estudio se ha realizado analizando las diferentes configuraciones de los bancos de filtros que aparecen para cada bloque de entrada. Se han analizado dos características: 1) la frecuencia de la configuración DWT y 2) la frecuencia de la configuración más común. Las pruebas se han realizado utilizando la wavelet Cohen-Daubechies-Feauveau (bior9.7).

3.1. Frecuencia de la configuración DWT

Se analiza en primer lugar el número de veces que aparece la configuración de la DWT. La figura 2 muestra la frecuencia en tanto por ciento con que aparece la configu-

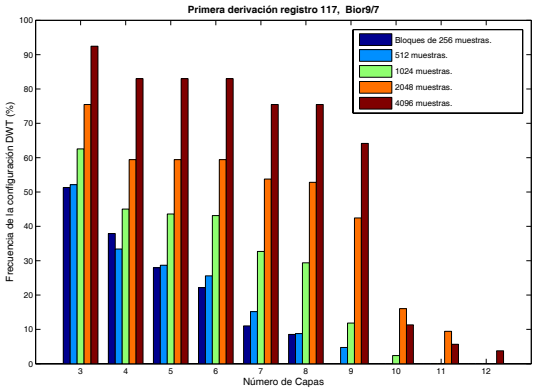


Figura 2. *Frecuencia del banco de filtros correspondiente a la configuración DWT para el registro 117.*

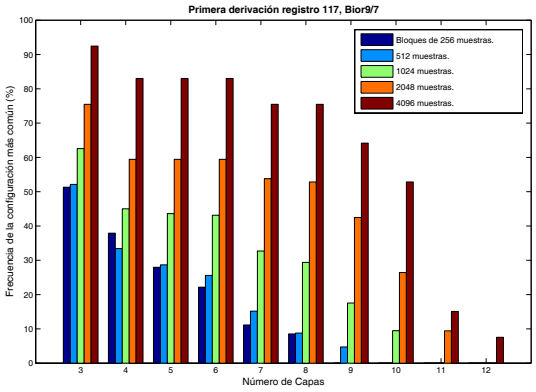


Figura 3. *Frecuencia del banco de filtros más común para el registro 117.*

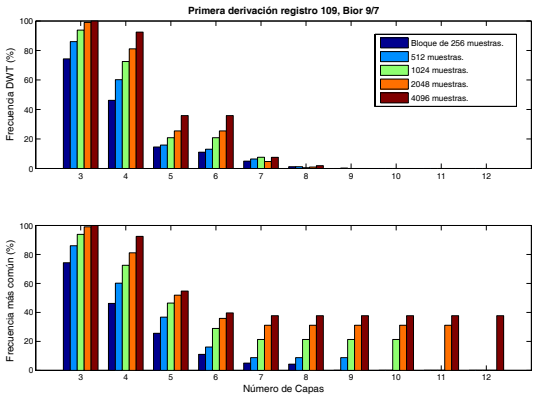


Figura 4. *Frecuencia de los bancos de filtros DWT y el más común para el resgitro 109.*

ración correspondiente al banco de filtros de la DWT en función del número de capas utilizadas con los WP para el registro 117. Se incluyen 5 barras que representan diferentes longitudes de bloque de entrada. Las longitudes varían en potencias de 2 desde 256 a 4096 muestras (nótese que el número máximo de capas para un bloque de longitud 256 es de 8, para un bloque de 512 es de hasta 9 capas y así sucesivamente hasta un bloque de 4096 muestras que permite como máximo hasta 12 capas o niveles de descomposición). Tal y como muestra la figura 2, cuanto mayor es el número de niveles o capas de descomposición, la configuración DWT aparece menos frecuentemente. Esto se debe a que el número de bases crece drásticamente con el número de capas [18].

3.2. Frecuencia de la configuración más común

Anteriormente se ha comprobado que la configuración DWT aparece junto con otras configuraciones diferentes. Es interesente analizar si existen determinadas configuraciones privilegiadas. En la figura 3 se representa la frecuencia de la configuración más común. Los resultados muestran que la configuración más común aparece con mayor frecuencia cuando la longitud de los bloques crece. Comparando la figura 2 y la figura 3, se puede observar que la configuración de la DWT es la configuración más frecuente hasta un nivel de descomposición de 9 capas. En general la configuración más común es inferior al 50 % lo cual indica que se están utilizando otras posibles configuraciones para caracterizar la señal.

Los WP actúan de manera similar para el resto de señales. Como ejemplo se incluye en la figura 4 los resultados para el registro 109. En este caso los WP se comportan de manera similar, aunque la configuración de la DWT aparece con menor frecuencia. Como conclusión, los resultados indican que el algoritmo de poda se comporta adecuadamente y los WP se adaptan a cada bloque de señal de entrada.

3.3. Rendimiento de los Wavelet Packets

En las subsecciones anteriores se ha mostrado que los WP se adaptan a cada bloque de entrada de ECG. En esta sección vamos a comparar el rendimiento de los WP con la DWT en una aplicación de compresión de ECG. Para ello hemos elegido dos algoritmos basados en umbralización que se diferencian principalmente en el mecanismo de descomposición de la señal. Los métodos están descritos en [15] y [16]. El método [15] utiliza la DWT, mientras que el método [16], propuesto por nuestro grupo, utiliza los WP. Los resultados se han obtenido con el conjunto de señales anterior y se ha utilizado el error cuadrático medio porcentual (PRD) como criterio de medida de la calidad de la señal recuperada. Tomando $x[n]$ y $\hat{x}[n]$ como la señal original y la recuperada. El PRD se define como:

$$PRD = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N} \left(x\left[n\right] - \hat{x}\left[n\right]\right)^2}{\sum_{n=1}^{N} \left(x\left[n\right]\right)^2}} \times 100\,. \qquad (3)$$

La tasa de compresión (CR: Compression Ratio) se calcula como la relación entre el número de bits de la señal original y el número de bits de la señal comprimida. En general un algoritmo de compresión será mejor cuanto mayor sea su CR y menor su PRD. Cada ECG se procesa en bloques sin solapamiento de de N muestras. En ninguno de los dos métodos se realiza detección QRS o segmentación de latidos. Ambos métodos constan de tres etapas siendo comunes algunas de ellas. En la primera etapa se descomponen

los bloques de entrada utilizando los WP o la DWT, dependiendo del método considerado. Seguidamente se umbralizan las subbandas resultantes con un umbral único. En la tercera fase, ambos métodos realizan una codificación Huffman.

Los resultados obtenidos de [15] y [16] se muestran en la figura 5, donde se representa el CR en función del PRD. Con los WP se obtiene un CR mayor para el mismo PRD. Ambos métodos únicamente difieren en la etapa de descomposición. A pesar de que se utilizan diferentes estrategias para elegir un umbral, ambos métodos utilizan un umbral fijo para todas las subbandas y el mismo codificador entrópico. Por este motivo se puede establecer que la diferencia de rendimiento entre ambos métodos se debe principalmente al método de descomposición utilizado. Se ha visto en la sección 3 que los WP seleccionan la mejor base según la de entropía de Shannon, permitiendo una mejor caracterización de la señal. El método basado en WP aprovecha esta mejor caracterización ofreciendo más compresión para la misma calidad.

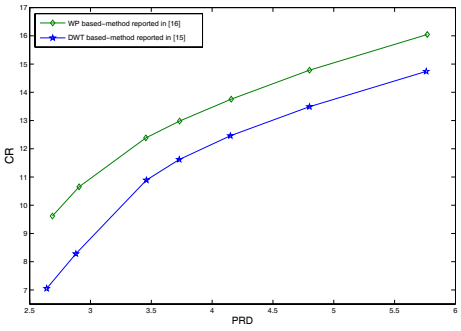


Figura 5. *Comparación de los métodos con WP y DWT.*

4. Conclusiones

En este artículo, se presenta un estudio del comportamiento adaptativo de los Wavelet Packets. El estudio se ha llevado a cabo analizando las bases resultantes que se obtienen del algoritmo de poda utilizando señales ECG. El algoritmo de poda utilizado se basa en la entropía de Shannon. Los resultados muestran que los WP tienen un comportamiento adaptativo para cada bloque de ECG a la entrada caracterizándolos con bases diferentes a la correspondiente a la DWT. En el ejemplo de compresión de ECG, se observa que el mismo esquema de codificación se comporta de manera diferente para los WP y la DWT. El método basado en WP mejora el rendimiento del basado en la DWT.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por la ayuda PR-2007-0216 del Ministerio de Educación y Ciencia, en parte por el proyecto PI052277 del Fondo de Investigación Sanitaria, en parte por REDINBIO y en parte por el proyecto CCG07-UAH/TIC-2034 de la Comunidad Autónoma de Madrid y la Universidad de Alcalá.

Referencias

[1] O. Rioul and M. Vetterli, "Wavelet and signal processing," *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 8, no. 4, pp. 14–38, October 1991.

[2] Y. Meyer, *Ondelettes et opérateurs*. Hermann, 1990.

[3] I. Daubechies, "The wavelet transform, time-frequency localization and signal analysis," *IEEE Transactions on Information Theory.*, vol. 36, pp. 961–1005, 1990.

[4] M. Antonini, M. Barlaud, P. Mathieu, and I. Daubechies, "Image coding using wavelet transform," *IEEE Transactions on image proccessing*, vol. 1, no. 2, pp. 205–220, 1992.

[5] J. M. Shapiro, "Embedded image coding using zerotrees of wavelet coefficients," *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 41, no. 12, pp. 3445–3462, December 1993.

[6] A. M. Najih, A. R. Ramli, A. Ibrahim, and S. A.R., "Comparing speech compression using wavelets with other speech compression schemes." in *Student Conference on Research and Development SCOReD.*, August 2003, pp. 55–58.

[7] R. F. Favero, "Compound wavelets for speech recognition." *Proceedings of the IEEE–SP International Symposium on Time–Frequency and Time–Scale Analysis.*, pp. 600–603, 1994.

[8] B. Kotnik, Z. Kacic, and B. Horvat, "The usage of wavelet transformation in automatic noisy speech recognition systems." *EUROCOM*, vol. 2, no. 2, pp. 131–134, 2003.

[9] M. Bahoura and J. Rouat, "A new approach for wavelet speech enhancement." *Proceedings European Conference on Speech Communication Technology Eurospeech2001.*, pp. 1937–1941, September 2001.

[10] L. M. Shen and F. Chan, "Method for extracting time-varying rhythms of elctroencephalography via wavelet packets analysis," *Science Measurement Technology*, vol. 148, pp. 23–27, 2001.

[11] J. H. Zhang, K. Janschel, J. Bohme, and Y. Zheg, "Multiresolution dyadic wavelet denoising approach for extraction of visual evoked potentials in the brain," *IEEE Procedings on Visual Image Signal Processing*, vol. 151, pp. 180–186, 2004.

[12] P. E. Tikkanen, "Nonlinear wavelet and wavelet packet denoising of electrocardiogram signal," *Biological Cybernetics*, vol. 80, no. 4, pp. 259–267, April 1999.

[13] J. P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, and P. Laguna, "A wavelet-based ecg delineator: Evaluation on standard databases," *IEEE Transacion on Biomedical Engineering*, vol. 61, no. 4, pp. 570–580, April 2004.

[14] M. L. Hilton, "Wavelet and wavelet packets compression of electrocardiogram," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 5, pp. 394–402, May 1997.

[15] R. Benzid, F. Marir, A. Boussaad, M. Benyoucef, and D. Arar, "Fixed percentage of wavelet coefficients to be zeroed for ECG compression," *Electronics Letters*, vol. 39, no. 11, pp. 830–831, May 2003.

[16] M. Blanco–Velasco, F. Cruz–Roldán, J. I. Godino–Llorente, and K. E. Barner, "Wavelet packets feasibility study for the design of an ECG compressor," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 4, pp. 766–769, April 2007.

[17] C. S. Burrus, R. A. Gopinath, and H. Guo, *Introduction to Wavelets and Wavelet transform. A primer*. Prentice Hall, 1998.

[18] R. R. Coifman and M. V. Winckerhauser, "Entropy–based algorithms for best basis selection," *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 38, no. 2, pp. 713–718, March 1992.

[19] A. L. Goldberger, L. A. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng, and H. E. Stanley, "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals," *Circulation*, vol. 101, no. 23, pp. e215–e220, June 2000.

Codificación fuente eficiente en un compresor de ECG por umbralización basado en la transformada wavelet discreta.

C. Hernando–Ramiro[1], M. Blanco–Velasco[1], E. Moreno–Martínez[1], J. Sáez–Landete[1]

[1]Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad de Alcalá, Madrid, España
chr17734@alu.uah.es, {manuel.blanco, eduardo.morenom, jose.saez}@uah.es

Resumen

El objetivo de la compresión de electrocardiogramas (ECGs) es obtener la máxima tasa de compresión posible conservando en la señal recuperada la información relevante para el diagnóstico. Una etapa que nos permite actuar sobre la tasa de compresión sin degradar la calidad de reconstrucción es la de codificación fuente. En este trabajo, se estudia su comportamiento en un compresor basado en la transformada wavelet discreta, umbralización y codificación two-role encoder. Para ello, se calcula el valor máximo de tasa de compresión que puede alcanzar al fijar todas sus etapas excepto la de codificación fuente. Con este estudio se revela un amplio margen de mejora, por lo que se propone un nuevo esquema de compresión. En el nuevo método se sustituye el codificador fuente por uno de tipo Huffman para aproximarnos en lo posible al valor máximo de compresión. Conseguimos de esta forma una mejora de la tasa de compresión.

1. Introducción

Los electrocardiogramas (ECGs) proporcionan a los cardiólogos información esencial para el diagnóstico de anomalías cardíacas. Los avances en la monitorización de ECG permiten la obtención de señales de larga duración. Aparece entonces la necesidad de compresión para facilitar su transmisión y el almacenamiento.

Hasta ahora se han desarrollado numerosos métodos de compresión de ECG basados en transformadas y umbralización [1]-[6]. El diagrama de bloques estándar de un compresor de estas características responde al esquema de la figura 1.

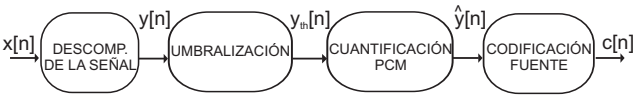


Figura 1. *Diagrama de bloques de un compresor basado en transformadas y umbralización.*

Estas técnicas aprovechan la descomposición de la señal original a un dominio en el que aparecen coeficientes cuya aportación a la morfología de la señal reconstruida es de menor relevancia que la de otros. Los coeficientes menos significativos se anulan, de manera que se potencia la aparición de secuencias de ceros, propicias para la compresión mediante codificación entrópica. Esto conlleva una degradación en la calidad de la señal reconstruida, al no conservar los valores originales de esas muestras. Para llevar a cabo este procedimiento se determina un valor umbral, que marca el límite entre los coeficientes que se eliminan y los que se mantienen. El umbral se determina en función de las condiciones de calidad y compresión que se deseen en cada caso. De esta forma, se puede fijar a priori [1]-[3] o irse adaptando de forma iterativa en función de los resultados [4]-[6]. Los coeficientes significativos se cuantifican mediante la técnica de modulación por impulsos codificados (PCM: *Pulse Code Modulation*). Finalmente la secuencia completa formada por los valores nulos y los coeficientes cuantificados se codifican sin introducir pérdidas. El proceso de codificación consta principalmente de dos partes:

- Determinación de los símbolos que representan a la señal original y que van a ser codificados.
- Selección de las palabras código con las que se va a codificar cada uno de los símbolos.

La obtención de una mayor o menor tasa de compresión (CR: *Compression Ratio*) depende de la técnica utilizada en cada una de estas dos etapas de codificación. En este trabajo, se realiza un estudio sobre el bloque de codificación fuente, con el fin de determinar su tasa máxima de compresión. Para ello hay que fijar los métodos utilizados en el resto de etapas, por lo que se selecciona un compresor basado en el método propuesto en [6]. Así, se lleva a cabo un análisis estadístico de los símbolos independientes utilizados en la codificación fuente y se calcula el valor máximo de tasa de compresión que se podría alcanzar. De esta forma, se muestra que la etapa de codificación fuente presenta un margen de mejora y que modificando la estrategia de codificación, se puede incrementar la tasa de compresión. En base a estos resultados, se propone un nuevo esquema compresor con un codificador fuente que aprovecha la entropía de los símbolos para mejorar la tasa de compresión.

En las simulaciones se emplea la base de datos MIT-BIH *Arrythmia Database*. Como medida de calidad de la señal reconstruida se utilizan dos parámetros. El primero es el error cuadrático medio porcentual (PRD: *Percentage Root-*

mean-square Difference), que se define como:

$$PRD = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N}(x[n]-\hat{x}[n])^2}{\sum_{n=1}^{N}(x[n])^2}} \times 100, \qquad (1)$$

donde $x[n]$ es la señal ECG original y $\hat{x}[n]$ la señal recuperada en recepción. El PRD es fuertemente dependiente del nivel de continua de la señal, ya que se normaliza por la potencia de la señal original, que aumenta con el valor de continua. Para evitar esto se emplea el PRD1:

$$PRD1 = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N}(x[n]-\hat{x}[n])^2}{\sum_{n=1}^{N}(x[n]-\bar{x}[n])^2}} \times 100, \qquad (2)$$

donde $\bar{x}[n]$ es el valor medio de $x[n]$. Además en [7] se establece, para esta base de datos, que si el valor de PRD1 se encuentra entre 0 y 9, la calidad de la señal reconstruida puede considerarse como buena o muy buena, algo que no se puede garantizar cuando el PRD1 es mayor que 9.

Además el CR se calcula con la siguiente ecuación:

$$CR = \frac{b_x}{b_c}, \qquad (3)$$

donde b_x es el número de bits totales que codifican la señal de entrada $x[n]$ y b_c es el número de bits resultantes a la salida del codificador fuente, es decir, los correspondientes a $c[n]$.

2. Métodos de compresión

El primero de los esquemas de compresión que se estudia en este trabajo está basado en el propuesto en [6]. Esta técnica se sirve de la transformada wavelet discreta (DWT: *Discrete Wavelet Transform*) y utiliza umbralización. El umbral se calcula de forma iterativa hasta obtener el PRD objetivo (PRD_{obj}) fijado a priori, tal y como se propone en [5]. Los pasos principales que conforman este método son los siguientes:

1. Elección del PRD_{obj} y aplicación de la DWT de nivel 5 con los filtros biortogonales "bior4.4".
2. Umbralización de los coeficientes partiendo de un nivel inicial y modificándolo de forma iterativa hasta alcanzar el PRD_{obj}, con una tolerancia del $1\,\%$.
3. Cuantificación PCM de los coeficientes significativos. El número de bits de cuantificación (B) se escoge de manera adaptativa, de forma que el valor de PRD coincida con el PRD_{obj} con una tolerancia del $10\,\%$.
4. Codificación fuente sin pérdidas de los coeficientes mediante el método *two-role encoder* (TRE), que se describe a continuación:
   a) A los coeficientes significativos se les aplica una línea base de valor 2^B, por lo que cada uno de ellos se codifica con $B+1$ bits.
   b) Por otra parte, se codifican las cadenas de ceros, también con $B+1$ bits. El tamaño mínimo de cadena codificable es 1 y el máximo es 2^B-1, de forma que no coincidan con valores asignados a coeficientes no nulos. Por tanto las secuencias de ceros de mayor longitud tienen que ser codificadas con más de una palabra código.

El segundo esquema de compresión es idéntico al anterior salvo en la etapa 5 de codificación fuente sin pérdidas que se lleva a cabo aplicando un codificador Huffman [8] a los símbolos obtenidos mediante el método TRE. De esta forma, se asignan palabras código de menor longitud a los símbolos más probables, reduciéndose la longitud media de palabra en el caso de que los símbolos presenten probabilidades diversas. La implementación del codificador Huffman se ha realizado deshabilitando las opciones de codificación logarítmica y de división de la secuencia original, para que no cambie el conjunto original de símbolos independientes.

3. Estudio de la máxima tasa de compresión

Para determinar el límite máximo de compresión, se estudia la máxima tasa de compresión (CR_{max}) que puede conseguirse con la codificación fuente sin pérdidas. Para ello se analiza la entropía de los símbolos independientes utilizados como entrada en el proceso de codificación fuente.

La entropía de la fuente define un límite para la longitud media de cualquier código instantáneo [9]:

Teorema 1 *La longitud media L de cualquier código instantáneo con tamaño de alfabeto D para una variable aleatoria X es mayor o igual que la entropía $H_D(X)$. La igualdad se consigue si $D^{-l_i} = p_i$, donde p_i y l_i son las las probabilidades de cada símbolo y las longitudes de sus palabras código respectivamente.*

$$L \geq H_D(X). \qquad (4)$$

El proceso de obtención del CR_{max} para los esquemas de compresión descritos en la sección 2 consta de los siguientes pasos:

1. Se determina el conjunto de símbolos independientes utilizados en la codificación. Los símbolos independientes se identifican como aquellos que presentan una correspondencia biunívoca con las palabras código finales. En nuestro caso el conjunto total de símbolos lo forman dos subconjuntos bien diferenciados:
   - Las secuencias de ceros de longitud menor o igual a 2^B-1.
   - Los coeficientes significativos, cuantificados con B bits.

   Por tanto, se tiene un conjunto de $2^{B+1}-1$ símbolos, ya que el 0 no se utiliza.
2. Se calculan las probabilidades $p(x)$ de los símbolos para la secuencia de la variable aleatoria X y a partir

de ellas la entropía $H(X)$, considerando el alfabeto binario $D = \{0, 1\}$:

$$H(X) = -\sum_{x \in \mathcal{H}} p(x)\ log\ p(x). \quad (5)$$

3. El valor de CR es producto de dos procesos de compresión independientes, que se llevan a cabo en las etapas de cuantificación PCM y codificación fuente. En la cuantificación PCM, la tasa de compresión (CR_1) depende únicamente del número de bits B utilizado. Cuanto menor es B mayor es la tasa de compresión, pero se reduce la calidad de reconstrucción de la señal. En cambio, en la codificación entrópica la tasa de compresión (CR_2) puede modificarse sin que esto afecte a la calidad de la señal recuperada.
   Según el teorema 1, la entropía H define el límite de la longitud media de las palabras código L. Así, aprovechamos la relación existente entre L y la tasa de compresión de codificación CR_2, para obtener la siguiente ecuación:

$$CR_2 = \frac{B}{L} \leq \frac{B}{H}. \quad (6)$$

   Por tanto, $\frac{B}{H}$ es el límite superior de CR_2 (CR_{2max}).
4. Se calcula el CR_{max} incorporando la tasa de compresión de la cuantificación PCM, cuya ecuación es la siguiente:

$$CR_1 = \frac{B_x}{B} = \frac{11}{B}, \quad (7)$$

   donde B_x es la resolución inicial de las muestras de entrada, que para la base de datos es de 11 bits, y B indica el número de bits usados en la cuantificación PCM.
5. Finalmente se obtiene el valor de CR_{max} con la siguiente ecuación:

$$CR_{max} = CR_1 \cdot CR_{2max}. \quad (8)$$

4. Estudio experimental

En las simulaciones se emplean señales procedentes de la *MIT-BIH Arrythmia Database*. En los archivos de esta base de datos se almacenan dos derivaciones muestreadas a 360 Hz con una resolución de 11 bits por muestra. La longitud de las señales ECG utilizadas es 182 segundos, lo que equivale a 65520 muestras. Esta cantidad es muy cercana al valor 2^{16} (65536), lo que nos permite agilizar la computación de la DWT, al tratarse de una potencia de 2. Además en todos los casos se elimina inicialmente la línea base de valor 1024 incorporada a cada derivación por motivos de almacenamiento.

Se ha realizado un estudio estadístico con la señal 117. Así, se obtiene el histograma normalizado de la secuencia de símbolos independientes empleados en la codificación fuente. Tanto el PRD_{obj} como los resultados de calidad y compresión se muestran en la tabla 1. Los símbolos se dividen en dos grupos, tal y como se explica en la sección 3, y ambos histogramas se muestran en la figura 2.

Señal	PRD_{obj}	B	CR_{max}	PRD	$PRD1$
117	2	7	17,24	2,12	8,01

Tabla 1. *Resultados de compresión para la señal 117.*

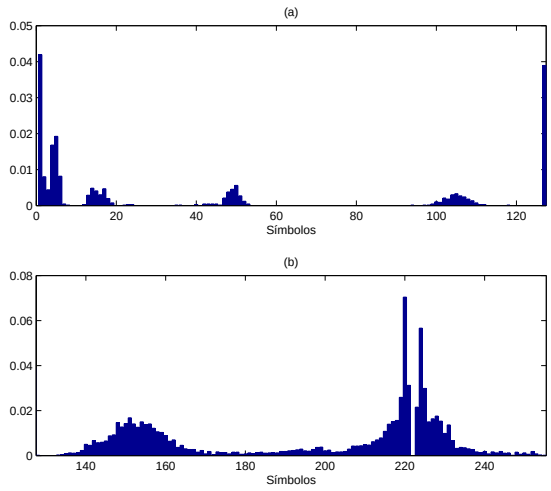


Figura 2. *Histograma normalizado de la señal 117 con $PRD_{obj} = 2$. (a) Secuencias de ceros (b) Coeficientes significativos.*

El primer estudio de compresión se basa también en la señal 117. En este caso, se fijan los valores de B para comprobar la eficacia del proceso de cuantificación adaptativa. Los resultados de estas simulaciones se muestran en la tabla 2.

$PRD_{obj} = 2$	PRD	CR_{max}	CR Mét. TRE	CR Mét. propuesto
$B = 6$	2,44	18,68	14,68	18,40
$B = 7$	2,12	17,24	13,65	16,96
$B = 8$	2,02	15,73	12,38	15,36
$B = 9$	2,00	14,33	11,25	13,81
$B = 10$	1,99	13,11	10,28	12,36

Tabla 2. *Resultados de calidad y compresión en función de B para la señal 117.*

En la tabla 2 se observa que la condición de selección del valor B se cumple por primera vez para $B = 7$, por lo que en ese momento se detendría la iteración. Si nos fijamos en la tabla 1 se puede ver que ése es el valor escogido para B cuando se lanza el algoritmo. De esta manera, la técnica de cuantificación adaptativa se revela como eficiente, por lo que la mantenemos en el método propuesto. Precisamente con el método propuesto se obtienen tasas de compresión mayores y cercanas al límite para todos los valores de B.

En este nuevo estudio, se emplea el conjunto de señales 100, 101, 102, 103, 107, 109, 111, 115, 117, 118 y 119. Además se utilizan diferentes valores de PRD_{obj}, tal y como se muestra en la tabla 3. Los valores de PRD1 obtenidos, excepto en el último caso, son siempre inferiores a 9, por lo que se puede garantizar la buena calidad de las señales reconstruidas. Hay que tener en cuenta que los resultados finales, tanto de medida de calidad como de tasa de compresión, se han obtenido aplicando la media

aritmética a los valores alcanzados para cada una de las señales individualmente. Los resultados de CR en función del PRD, se muestran también en la figura 3.

	PRD_{obj} **2**	**2,5**	**3**	**3,5**	**4**	**4,5**	**5**
	PRD 2,13	2,63	3,18	3,67	4,20	4,78	5,25
	$PRD1$ 3,77	4,64	5,64	6,51	7,41	8,42	9,27
Límite teórico	CR_{max} 9,12	10,98	13,08	14,61	15,99	17,52	18,51
Método TRE	CR 6,35	8,02	9,71	10,99	12,14	13,37	14,20
Método propuesto	CR 8,95	10,75	12,82	14,31	15,68	17,19	18,17

Tabla 3. *Resultados de calidad y compresión para el conjunto de señales.*

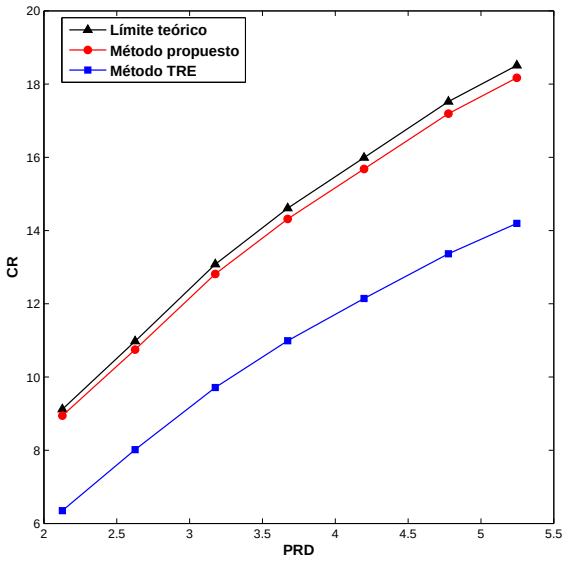


Figura 3. *Resultados del estudio comparativo de compresión.*

En el histograma correspondiente a la secuencias de ceros se observa que hay bastantes símbolos con probabilidad nula, mientras que otros símbolos presentan una frecuencia muy superior al resto. En el método TRE se reservan palabras código del mismo tamaño para todos los símbolos, desaprovechando la capacidad de compresión que nos ofrecen esas diferencias de probabilidad de los símbolos. Por ello, en la figura 3 se observa que las tasas de compresión de esta técnica quedan sensiblemente por debajo del valor teórico máximo.

Por otra parte, con el nuevo esquema de compresión propuesto se explota esta diferencia de probabilidad entre símbolos utilizando un codificador tipo Huffman. De esta manera, los valores de CR obtenidos se acercan mucho más a los límites teóricos.

5. Conclusiones

En este trabajo se ha estudiado un esquema de compresión por umbralización basado en DWT que ha demostrado un buen rendimiento respecto a sus homólogos en el estado de la técnica. Para ello, se realiza un análisis teórico de la entropía del conjunto de símbolos independientes a codificar y se calcula el valor máximo de la tasa de compresión. La obtención del CR_{max} se revela como una herramienta eficiente para valorar las posibilidades de compresión de un esquema base en función del codificador fuente utilizado. El CR_{max} obtenido es sensiblemente superior al CR ofrecido por el compresor con codificador TRE, por lo que el método, aunque eficaz, presenta un amplio margen de mejora. En base a estos resultados, se propone la mejora del bloque de codificación fuente, mediante un codificador tipo Huffman [8]. El compresor propuesto ofrece mejores tasas de compresión para un amplio rango de valores de PRD, por lo que puede considerarse más eficiente que el original. Además estos resultados de CR se encuentran muy cercanas a los límites teóricos. Esto quiere decir que el codificador Huffman no sólo es más eficiente que el TRE sino que ofrece un resultado óptimo, difícilmente mejorable. De esta forma, se pone de manifiesto la utilidad del estudio de entropía, mediante el que se han mejorado las prestaciones del esquema de compresión original.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por la ayuda PR-2007-0216 del Ministerio de Educación y Ciencia, en parte por el proyecto PI052277 del Fondo de Investigación Sanitaria, en parte por el proyecto CCG07-UAH/TIC-2034 de la Comunidad Autónoma de Madrid y la Universidad de Alcalá y en parte por una Beca de Introducción a la Investigación de la Universidad de Alcalá que ha disfrutado Carlos Hernando–Ramiro.

Referencias

[1] Abo–Zahhad M, Rajoub BA. An effective coding technique for the compression of one-dimensional signals using wavelets transforms. *Medical Engineering and Physics*, vol 24, no. 3, 2002, pp 185-199.

[2] Benzid R, Marir F, Boussaad A, Benyoucef M, Arar D. Fixed percentage of wavelet coefficients to be zeroed for ECG compression *Electronics Letters*, vol 39, no. 11, 2003, pp 830-831.

[3] Chen J, Ma J, Zhang Y, Shi X. ECG compression based on wavelet transform and Golomb coding *Electronics Letters*, vol 42, no. 6, 2006, pp 830-831.

[4] Blanco–Velasco M, Cruz–Roldán F, López–Ferreras F, Bravo–Santos A, Martínez–Muñoz D. A low complexity algorithm for ECG signal compression *Medical Engineering and Physics*, vol 26, no. 7, 2004, pp 553-568.

[5] Blanco–Velasco M, Cruz–Roldán F, Godino–Llorente JI, Barner KE. ECG compression with retrieved quality guaranteed *Electronics Letters*, vol 40, no. 23, 2004, pp 1466-1467.

[6] Benzid R, Marir F, Bouchegal NE. Electrocardiogram Compression Method Based on the Adaptative Wavelet Coefficients Quantization Combined to a Modified Two-Roled Encoder *IEEE Signal Processing Letters*, vol 14, no. 6, 2007, pp 373-376.

[7] Zigel Y, Cohen A, Katz A. The Weighted Distortion WDD measure for ECG signal compression. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 47, no. 11, 2000, pp 1422–1430.

[8] Arithmetic Coding and Huffman Coding in Matlab, Karl Skretting. http://www.ux.uis.no/∼karlsk/proj99.

[9] Cover TM, ThomasJA. Elements of Information Theory. Second Edition. John Wiley & Sons, Inc., 2006.

Estudio de la SCR durante la maniobra de Valsalva para la detección de neuropatía autonómica diabética

P. Rivera Farina[1], J. Pérez Turiel[2], A. Herreros López[2], E. González Sarmiento[3], S. Higuero[3]

[1] División de Ingeniería Biomédica, Fundación CARTIF, Valladolid, España, pedriv@cartif.es

[2] Dpto. de Ing. de Sistemas y Automática, Univ. de Valladolid, Valladolid, España, {turiel, albher}@eis.uva.es

[3] Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España, {enrgonz, sarahig}@med.uva.es

Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglicemia y asociada fuertemente con complicaciones tanto microvasculares y macrovasculares como neuropáticas. La Organización Mundial de la Salud estima que 171 millones de personas sufren de diabetes, se prevee que este número se duplique en el 2030. En este trabajo presentamos los resultados de un primer ensayo con pacientes diabéticos y sujetos de control, que avalan la posible utilidad de la respuesta de conductancia de la piel (SCR: skin conductance response), medida durante la maniobra de Valsalva, como indicador de la existencia de neuropatía autonómica periférica.

1. Introducción

La Diabetes Mellitus es una enfermedad de alto impacto en la población que, según la OMS, aqueja a más de 171 millones [1] de personas de todo el mundo. Se estima que en 2006 casi un 5,6% de la población española la padece [2]. Se estima además, que al menos una de cada dos personas que padece de diabetes desconoce su situación.

Entre las múltiples complicaciones de la diabetes se pueden encontrar severos daños en el sistema nervioso. Algunos de estos daños vienen en forma de degeneración de las fibras nerviosas, lo que provoca que el cuerpo pierda su capacidad de reacción frente a ciertos estímulos [3], perdiéndose gradualmente la respuesta del sistema nervioso autónomo (SNA).

Hasta hace poco se consideraba que la neuropatía autonómica diabética era una complicación tardía de la diabetes. Sin embargo, este concepto se ha modificado, ya que se pueden encontrar evidencias clínicas claras de neuropatía autonómica aún cuando el daño no ha progresado más allá de la capacidad del cuerpo para compensarlo. La aplicación de nuevas técnicas ha permitido mejorar el análisis de los resultados de las pruebas que evalúan el sistema nervioso autónomo, tanto cardiovascular como otras ramas, y que permiten detectar anomalías en la etapa temprana de la valoración de la diabetes, antes de que aparezcan signos y síntomas clínicos evidentes.

Todo ello justifica la importancia de elaborar índices de riesgo, ligados a pruebas clínicas sencillas y no invasivas, que permitan detectar los trastornos típicos de la diabetes y de su precursor, el síndrome metabólico, incluso antes de que empiecen a manifestarse.

2. Planteamiento.

2.1. Aspectos fisiológicos del problema

Se sabe que los incrementos transitorios en la secreción de las glándulas sudoríparas, asociados a ráfagas de actividad autonómica simpática, inducen el aumento de la conductancia de la piel. También se sabe que hay maniobras fisiológicas como la inspiración profunda aislada (*single deep breath*)[4][5] que evocan una respuesta electrodérmica. Los cambios en las propiedades eléctricas de la piel (potencial eléctrico y conductancia) tienen una correlación directa con la actividad de las glándulas sudoríparas ecrinas (función sudomotora), controlada por la rama simpática del sistema nervioso autónomo [6].

2.2. SCR: Skin Conductance Response

El estudio empírico de los fenómenos eléctricos en la piel humana comenzó hace más de 100 años. El fenómeno genérico ha sido etiquetado de numerosas formas como *galvanic skin response* (GSR), *skin resistance response* (SRR) y *skin conductance response* (SCR). En la actualidad el término más usado es *Electrodermal activity* (EDA), como referencia genérica a las diferentes técnicas que miden la actividad eléctrica en la piel. De las diferentes variantes, y desde su introducción en los años 80, la SSR ha sido la técnica más popular en el campo de la electrofisiología.

En los últimos años varios autores han criticado la adecuación de la SSR como herramienta para evaluar la función sudomotora. Las principales limitaciones que se destacan son [7][8][9]:

- Desconocimiento parcial de las vías autonómicas implicadas.
- Ausencia impredecible de la respuesta en sujetos normales y con neuropatía.
- En condiciones patológicas no suele haber relación entre la SSR y otros síntomas de disautonomía.
- Complejidad de la señal, que presenta picos mono, bi y trifásicos de polaridad impredecible.

Ello nos lleva a plantear la SCR como una alternativa para la evaluación de la función autonómica periférica. La cuantificación de los cambios en la conductancia de la piel se realiza mediante curvas de SCR que registran la

variación de la conductancia entre dos electrodos cutáneos a lo largo del tiempo [10] al someter al paciente a algún estímulo para observar la SCR frente a éste. Los principales parámetros que pueden calcularse a partir de estos registros (figura 1) son:

- Nivel de base: el nivel de conductancia respecto del cual se medirán las respuestas a estímulos.
- Latencia: tiempo que transcurre entre el estímulo y la aparición de la respuesta.
- Amplitud: valor máximo de la respuesta respecto al nivel de base.
- T50, T37: tiempo que tarda en disminuir la amplitud de la respuesta al 50% o al 37% (e-1) del máximo alcanzado.

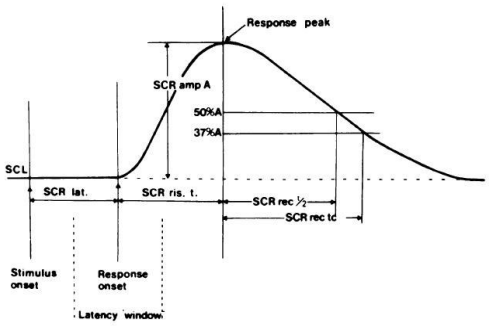


Figura 1: *Patrón SCR de un individuo sano y sus índices asociados (tomado de [11])*.

2.3 Maniobra de Valsalva

La maniobra de Valsalva es una de las pruebas más habituales para evaluar la función autonómica. Su utilización está recomendada por la Asociación Americana de Diabetes y la Academia Americana de Neurología y está incluida en la "Batería de Ewing", un conjunto de pruebas que se ha convertido, en la práctica, en el "Gold Standard" para la exploración funcional estándar de los reflejos cardio-respiratorios [12]. Consiste en realizar una exhalación forzada contra cierta presión. Esta exhalación se traduce a su vez en un aumento de la presión intratorácica, que a su vez implica disminución del retorno venoso. Esto a su vez estimula los baroreceptores auriculares evocando una respuesta de tipo simpática [13].

Todo esto unido, nos lleva a proponer la medida de la SCR bajo maniobra de Valsalva como un test fisiológico que permita verificar el estado del sistema nervioso simpático. En particular se plantea que los índices asociados a la SCR serán distintos en sujetos de control y en pacientes diabéticos que padezcan de neuropatía autonómica periférica.

3. Metodología

La práctica totalidad de los estudios de SSR y SCR publicados se basan en medir la respuesta ante la aplicación de estímulos aferentes (externos al sujeto) con el inconveniente de que las características de la forma de onda registrada pueden reflejar deficiencias en las vías eferentes autonómicas, pero también posibles alteraciones sensoriales (fibras sensoriales aferentes del arco reflejo). La maniobra de Valsalva produce un estrés fisiológico que actúa como estímulo del SNA y evita estos problemas. Un planteamiento similar ha sido propuesto recientemente utilizando la respiración profunda controlada como estímulo [14]. No hemos encontrado ninguna referencia en la literatura sobre la utilización de la señal de SCR , inducida por la maniobra de Valsalva, para el análisis de la función autonómica periférica en pacientes diabéticos.

3.1. Toma de datos

Este estudio preliminar se ha desarrollado en colaboración con el Servicio de Medicina Interna del hospital Clínico Universitario de Valladolid. Para su realización se seleccionaron 5 pacientes diabéticos y 10 sujetos de control. A todos ellos se les aplicó el mismo protocolo experimental.

El protocolo consistió en la colocación de dos electrodos para medir conductancia cutánea en las falanges distales de los dedos índice y medio de la mano derecha y dos electrodos adicionales para registrar en simultáneo la DI del electrocardiograma del paciente.

A cada sujeto se le solicitó que soplara a través de un tubo conectado a un manómetro y que mantuviese una presión de 40 mmHg durante 10 segundos; después de cada maniobra se esperaba cerca de 90 segundos antes de repetir la experiencia, 4 o 5 veces por sujeto.

3.2. Preprocesado de los datos

Los datos fueron adquiridos con un sistema Biopac100® dotado de un módulo de electrocardiografía ECG100C y un módulo de "*Galvanic Skin Response*" GSR100C. La adquisición se realizó a una frecuencia de muestreo de 1khz. Estos datos fueron exportados a Matlab R2007a® Ya en Matlab® la señal de SCR fue diezmada a 10hz para su más rápido tratamiento (sin pérdida real de resolución al tratarse de una señal de poca frecuencia), y acondicionada para su posterior análisis en Ledalab®. Ledalab es una aplicación basada en Matlab, desarrollada en el Emotion Lab de la Chistian Albrecht Univertity de Kiel (Alemania), y diseñada para analizar datos de conductancia cutánea, facilitando su descomposición en componentes tónicos y fásicos.

El componente tónico hace referencia al nivel de base de la señal y sus variaciones (la parte de la señal por debajo de 0,025hz aproximadamente) y se corresponde con las variaciones naturales de la SCR. El componente fásico, por su parte, corresponde a todos aquellos cambios de la SCR asociados a un estímulo específico y tiende a manifestarse como ondas de frecuencia superior a 0,025hz.

3.3. Procesamiento y análisis de los datos

Una vez acondicionados los datos, se procedió, con ayuda de las anotaciones hechas durante el registro, a identificar las diversas respuestas (componentes tónico y fásicos) a

cada una de las maniobras de Valsalva realizadas por cada sujeto (figura 2).

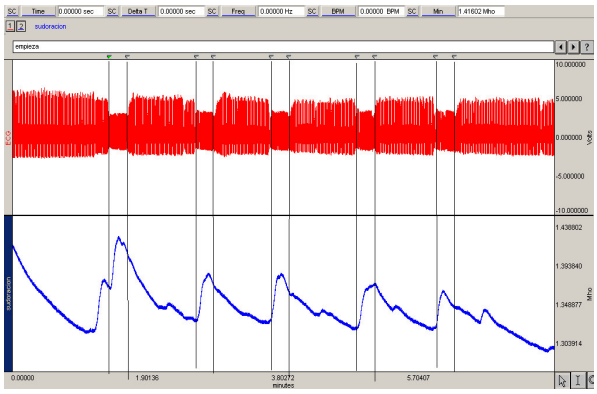


***Figura 2**. ECG y patrón SCR durante la maniobra de Valsalva repetida 5 veces.*

Una vez caracterizadas todas y cada una de las respuestas, centramos nuestra atención en dos de los índices:

El primero es el nivel de tonicidad o nivel de base. En general se aprecian diferencias significativas entre los pacientes diabéticos y el grupo de control, pero es una medida que puede variar con la hidratación de la piel entre otros factores, por lo que no lo podemos considerar como factor decisivo.

El segundo índice fue el de la amplitud máxima alcanzada por la SCR respecto del nivel de tonicidad, este índice es de mayor utilidad cuando se expresa de manera porcentual respecto del nivel de tonicidad. Este porcentaje permitió discriminar entre ambos grupos de manera concluyente, como se verá en los resultados.

4. Resultados

La primera diferencia entre los patrones de los pacientes diabéticos y los sujetos de control que se observó es la magnitud absoluta de las respuestas generadas por la maniobra de Valsalva. Se puede ver en la tabla 1 una relación de los resultados obtenidos.

	Sujetos de control		Pacientes Diabéticos	
	Media (µS)	Std (µS)	Media (µS)	Std (µS)
Mayor evento	0,9	0,54	0,41	0,33
Nivel tónico	8,16	2,75	13,24	0,44
Magnitud relativa	0,12	0,07	0,04	0,03

***Tabla 1.** Resultados.*

La magnitud encontrada fue de entre 2,34 y 0,4 µS (ver figura 3) para las respuestas identificadas como correspondientes al estímulo en el grupo de control.

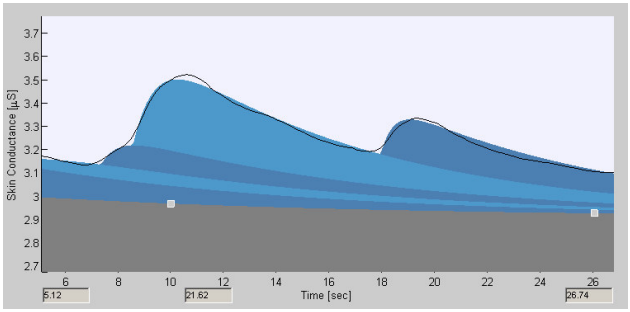


***Figura 3.** Patrón SCR de un individuo sano. Se pueden observar las respuestas a estímulos secundarios y su aditividad.*

El segundo de los parámetros de importancia que se observó fue el nivel de tonicidad, el cual tiende a mantenerse constante y cuyo valor para la población sana se aproximó a 8 µS, que equivale a unos 125 kΩ entre las falanges distales del segundo y tercer dedo de la mano dominante. Este único parámetro parece ser un indicador adecuado para discriminar entre poblaciones, ya que en el caso de los diabéticos se encontraron valores mucho mayores que para los sujetos de control (13 µS para diabéticos en comparación con 8 µS para sujetos de control).

Finalmente, y para terminar de caracterizar el grupo de control, se estimó que la magnitud de las respuestas en individuos sanos tendía a ser el 11% de la magnitud de la tonicidad. Esta variación se puede considerar significativa y refleja la influencia que tiene el sistema nervioso autónomo sobre las propiedades eléctricas de la piel.

El caso de los diabéticos es totalmente distinto, ya que si no se tiene cuidado con la escala de las gráficas, un ojo no entrenado puede llegar a interpretar erroneamente los resultados obtenidos. En primer lugar, la magnitud de cada respuesta asociada a maniobras de Valsalva (cuando existían) no excedió de 1 µS (ver figura 4). Este valor llega a ser hasta 8 veces menor que el valor de 8 µS que se obtuvo en promedio para los individuos sanos. Esta diferencia se debe principalmente a una pérdida de la funcionalidad de la inervación simpática de la piel.

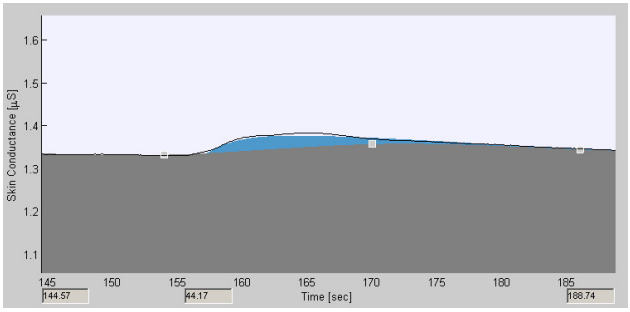


***Figura 4.** SCR de un paciente diabético tipo 1 con 20 años de evolución.*

El segundo punto a notar es la gran diferencia entre el nivel de tonicidad de la piel entre los sujetos de control y los pacientes diabéticos. En los primeros este nivel se ubicó alrededor de los 8 µS, mientras que en los pacientes diabéticos se observaron valores hasta 1,5 veces mayores (13 µS). Sin embargo, por muy decisivo que pueda parecer este parámetro, debe ser estudiado con cautela, ya

que la piel reseca también disminuye el nivel nominal de tonicidad, habría que estudiar entonces si la resequedad en la piel modifica el nivel de tonicidad hasta el punto de eliminar su utilidad como parámetro de diagnóstico.

Como en el caso anterior, se observa también que la amplitud de cada onda fásica (de haberla) no excede del 5% de la amplitud del nivel de tonicidad de la piel para ese momento. Esto es muy importante ya que un problema de escala podría hacer ver respuestas bien definidas y de buena magnitud en donde en realidad no las hay.

En ambos casos se observa la habituación al estímulo, tal y como se esperaba [11]. De cualquier manera resulta dificil de observar en el caso de los diabéticos, ya que hay curvas de tan poca magnitud que pueden llegar a confundirse las respuestas de poca intensidad con simples desviaciones en la linea de base. No así en el caso de los individuos sanos en los cuales las diferencias eran de hasta el 10% y no del 2,5% - 5% solamente.

5. Conclusiones

Este trabajo se encuentra enmarcado en un proyecto parcialmente financiado por el MCyT, que se encuentra en fase de desarrollo. Consideramos que los resultados obtenidos en este estudio preliminar son prometedores y avalan la hipótesis de la utilidad de la SCR medida durante la maniobra de Valsalva como indicador de la función autonómica periférica. Los índices estudiados sirven para discriminar entre grupos de manera unívoca y sin ambigüedades. Aún así hay que profundizar, ya que la población utilizada es muy reducida (10 sujetos sanos y 5 diabéticos) e incluye únicamente individuos a los que les fué diagnosticada diabetes hace más de 5 años.

También, vista la sensibilidad de estos índices, sería apropiado estudiar la influencia de factores externos sobre la conductancia de la piel con el objeto de poder controlar la experiencia de manera incluso más rígida y obtener resultados más fiables.

Por último, sería importante estudiar la variación de estos índices en poblaciones de diabéticos con diferentes tiempos de evolución. Con esto intentar discernir el momento en que empieza a aparecer la neuropatía autonómica a fin de poder plantear tanto el nivel de tonicidad como la amplitud de las respuestas, no solo como índice de diagnóstico, sino como índice de riesgo que permita tomar las medidas adecuadas a fin de retrasar la evolución tanto de la diabetes como de la neuropatía autonómica diabética.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el MCYT de España a través de los proyectos DPI 2003-09309, “Sistema de Soporte al Pronóstico y Diagnóstico de Complicaciones Microvasculares en Pacientes Diabéticos Tipo 1”, y DPI 2006-14367, “Aplicación de Técnicas de Procesamiento de Señal para el Desarrollo de Herramientas de Diagnóstico de la Neuropatía Vegetativa”.

Referencias

[1] Página web de la Organización Mundial de la Salud. http:// www.who.int/mediacentre/factsheets/fs236/en/ (consultada en Marzo de 2008)

[2] Página del Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Http://www.msc.es/en/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/diabetes/diabetes.htm. (consultada en Abril de 2008)

[3] Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. “*Diabetic autonomic neuropathy*”. Diabetes Care 2003;26:1553– 79. (ISSN: 0149-5882)

[4] Tan, T.-Y., C.-R. Huang, S.-P. Hsu, E.C.Y. Chee, and T.-K. Lin (2000, September). “*Sympathetic skin response in diabetic polyneuropathic patients triggered by deep inspiration and electrical stimulation”*. Acta Neurologica Taiwanica 9 (3), 222-226.

[5] Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. “S*ympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies”*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984 May;47(5):536-42. (ISSN 1468-2834)

[6] Winterhalter M, Schiller J, Münte S, Bund M, Hoy L, Weilbach C, Piepenbrock S, Rahe-Meyer N. “*Prospective investigation into the influence of various stressors on skin impedance.*” J Clin Monit Comput. 2008 Jan;22(1):67-74. (ISSN 1573-2614)

[7] Vetrugno, R. et al., 2003. “*Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications”*. Clin Auton Res, 13(4), p.256-270 (ISSN: 0959-9851)

[8] P. A. Low (2004). “*Evaluation of sudomotor function*”. Clin Neurophysiol 115(7):1506-1513. (ISSN: 1537-1603)

[9] Hilz, M. J. & Dütsch. M. (2006). “*Quantitative studies of autonomic function*.” Muscle Nerve 33(1):6-20. (ISSN 1097-4598)

[10] Fowles, D.C., M.J. Christie, R.Edelberg, W.W. Grings, D.T. Lykken, and P.H. Venables (1981, May). “*Committee report. publication recommendations for electrodermal measurements.*” Psychophysiology 18 (3), 232-239. (ISSN 0048-5772)

[11] Christie MJ. “E*lectrodermal activity in the 1980s: a review*”. J R Soc Med. 1981 August ;74(8):616-622. (ISSN 0141-0768)

[12] Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. “*The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes*.” Diabetes Care 1985; 8: 491-498. (ISSN: 0149-5882)

[13] Risk, M., M.Berghoff, and R.Freeman (2000). “*Characterization of the valsalva maneuver using wavelet transform.*” In Computers in Cardiology 2000, pp.411-414. (ISBN 0-7803-6557-7)

[14] M. Seto-Poon, et al. (2005). “*Decrement of the skin conductance response to repeated volitional inspiration*.” Clinical Neurophysiology 116(5):1172-1180 (ISSN: 1537-1603)

Evaluación del método PRSA para la detección de frecuencia dominante en señales de fibrilación auricular

M. Castellanos Parra[1,2], L. Cendrero Mateo[1,2], F. Castells[2], J. Millet Roig[2], L. Sörnmo[1]

[1] Electrical and Information Technology, Lunds Tekniska Högskola, Suecia, Leif.Sornmo@eit.lth.se

[2] Grupo de Bioingeniería Electrónica y Telemedicina (BET), Universidad Politécnica de Valencia, maria.castellanos.parra@gmail.com, leyrecendrero@gmail.com,{fcastells,jmillet}@eln.upv.es

Resumen

PRSA (Phase Rectified Signal Averaging) es un método de procesado en el tiempo utilizado para mejorar la estimación de la frecuencia dominante (FD) de la señal de fibrilación auricular. En el presente estudio se muestra que la eficacia de este método depende significativamente de la relación señal a ruido, así como del nivel de residuos QRST remanentes tras la etapa de cancelación ventricular. Adicionalmente se proponen algunas variantes de este método adaptadas, en mayor medida a la señal específica de FA.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias cardíacas más comunes y que provocan un mayor número de días de ingreso hospitalario. Sus características sobre el ECG de superficie vienen marcadas por la ausencia de ondas P y la presencia de ondas f con patrón caótico [1].

Para obtener las ondas fibrilatorias a partir del ECG de superficie es necesario, en primer lugar, extraer la actividad ventricular. Los métodos empleados para ello han sido ampliamente estudiados en los últimos años, siendo el *Average Beat Substraction (ABS) y Spatiotemporal QRST cancellation* [3] los algoritmos más utilizados. Ambos métodos tienen en cuenta la ausencia de correlación entre la actividad ventricular y auricular.

El procedimiento de substracción de los complejos QRST no siempre es satisfactorio, por lo que típicamente la señal de FA aparece contaminada por residuos ventriculares, artefactos y ruido que pueden inducir a valores erróneos en la estimación de la FD (frecuencia dominante). En efecto, al aplicar directamente técnicas espectrales de análisis a esta señal, en ocasiones se pueden obtener valores de FD fuera del rango fisiológico esperado, [3,12] Hz. En este contexto resulta de gran interés el desarrollo de nuevas técnicas de detección que estimen de forma más robusta la FD. El método PRSA [2] es un algoritmo de procesado en el dominio temporal que enfatiza las componentes quasi-periódicas de la señal, lo cual resulta útil en la estimación de la FD en FA.

Los primeros estudios de PRSA aplicados a la señal de FA presentaron un alto índice de mejora con respecto a la no aplicación de técnicas de procesado en tiempo previas al análisis espectral [3], es decir, el procedimiento de procesado tradicional para este tipo de señales. Sin embargo, en este trabajo veremos que esta mejora es muy dependiente de los niveles de ruido y residuos ventriculares que caractericen a la señal.

2. Estado del arte

2.1. *Phase Rectified Signal Averaging* (PRSA) [2]

PRSA está basado, inicialmente, en la definición de unos puntos de anclaje, x_n, extraídos de la señal bajo estudio. El criterio empleado para la selección de dichos puntos de anclaje puede definirse en función del tipo de quasi-periodicidades que se desee enfatizar. Una vez los puntos de anclaje x_n han sido seleccionados, se define una ventana de longitud T_w centrada en cada x_n. Finalmente se realiza un promediado de todos aquellos segmentos obtenidos tras el enventanado, al cual se le aplica técnicas de estimación espectral. El resultado final es la reducción o eliminación de todas aquellas componentes que no se encuentren en fase con respecto a todos los segmentos seleccionados.

2.2. PRSA aplicado al análisis de la FA

El método PRSA [2] fue aplicado a las señales de FA para reducir complejos QRST residuales y ruido resultante tras la etapa de cancelación de la actividad ventricular. Durante este estudio se analizaron 864 segmentos sintéticos de episodios de FA permanente de 5 s cada uno, obtenidos tras una etapa de cancelación de complejos QRST. Los puntos de anclaje fueron seleccionados según el siguiente criterio:

$$x_n > x_{n-1}, \qquad 1 \le n \le N, \tag{1}$$

donde n representa el índice de cada muestra de la señal x y N es el número total de muestras. Tal como se deduce de (1), se toma un nuevo punto de anclaje en todos los valores crecientes de la señal.

Según los resultados expuestos en dicho estudio [2] el porcentaje de errores en la estimación de la FD se reducía de 11.5% a 5.9% mediante la utilización de PRSA.

3. Métodos

3.1. Preprocesado

Con el objeto de cancelar la actividad ventricular, inicialmente se aplicó a las señales la técnica de cancelación espacio-temporal del complejo QRST [3].

Posteriormente, las señales obtenidas tras la substracción de dicha actividad fueron filtradas paso-banda entre 3 y 20 Hz y remuestreadas a 100 Hz.

3.2. PRSA: puntos de anclaje en máximos locales

Una primera propuesta de mejora del método PRSA descrito en [2] es la extracción de los puntos de anclaje utilizando un criterio más adecuado, ya que la selección de todos los valores crecientes de la señal resulta en un elevado número de puntos de anclaje. Una forma de limitar esta gran cantidad de puntos, en muchas ocasiones innecesarios, es utilizar un criterio más restrictivo de selección. En este caso, se han escogido solamente los máximos locales:

$$x_{n-1} < x_n > x_{n+1}, \qquad 1 \le n \le N . \qquad (2)$$

3.3. PRSA: alineación en fase de los segmentos

Este método implementa un nuevo paradigma en el análisis de la señal de FA. Tomando en todo momento el procedimiento base de PRSA, es decir, selección de puntos de anclaje y promediado, se propone ahora un alineado previo en fase lo más óptimo posible antes de aplicar la etapa de promediado. De este modo las componentes en fase son enfatizadas, reduciéndose, así, el ruido y las no periodicidades.

El procedimiento seguido para el alineado en fase se basa en la función de correlación cruzada de cada segmento con respecto a un segmento de referencia.

A priori, el mayor inconveniente inherente a este método es la selección de un segmento de referencia apropiado. Nótese además, que, debido a la naturaleza del método PRSA, si se realiza el promediado en segmentos altamente contaminados por residuos QRST, cuya amplitud característica es mucho mayor que la de la señal de FA, el método podría ser contraproducente, enfatizando dichos residuos ventriculares debido a su mayor peso en el promediado.

La solución propuesta a este problema tiene como base descartar todo aquel segmento cuyo valor máximo, con respecto a la desviación estándar (DS), supere un cierto umbral. Para ello consideraremos que, puesto que los complejos QRST están caracterizados por un rango de amplitud muy por encima del de la señal de FA, los segmentos contaminados por actividad ventricular tendrán un valor máximo muy por encima de la DS de la señal. En la selección del segmento de referencia, el intervalo de búsqueda se incrementa hasta el cumplimiento de esta condición.

Por otro lado, cabe destacar que el segmento de referencia es actualizado aproximadamente cada 166 ms, lo que correspondería a un ciclo completo de las ondas fibrilatorias si consideramos una FD típica de 6 Hz.

3.4. PRSA fase: promediado de ventanas cortas

Finalmente, un último método propuesto se basa en las características específicas de la señal de FA. Suponiendo una FD entre 4 Hz y 10 Hz, lo que corresponde a un periodo de 250 ms y 100 ms, respectivamente, una ventana de promediado de ±2 s (la usada en métodos anteriores) englobaría entre 16 y 40 ciclos de la señal. Debido a las variaciones temporales de las ondas fibrilatorias, un alineado en fase de tantos ciclos no resulta óptimo, siendo más conveniente la utilización de una ventana de promediado más corta, que incluya un menor número de ciclos. Por tanto, una ventana de promediado de 250 ms asegura la presencia de entre uno y cuatro ciclos de la señal, mejorando así la alineación en fase.

El procedimiento general de procesado del método *PRSA fase ventanas cortas* se muestra en el diagrama de bloques de la Figura 1.

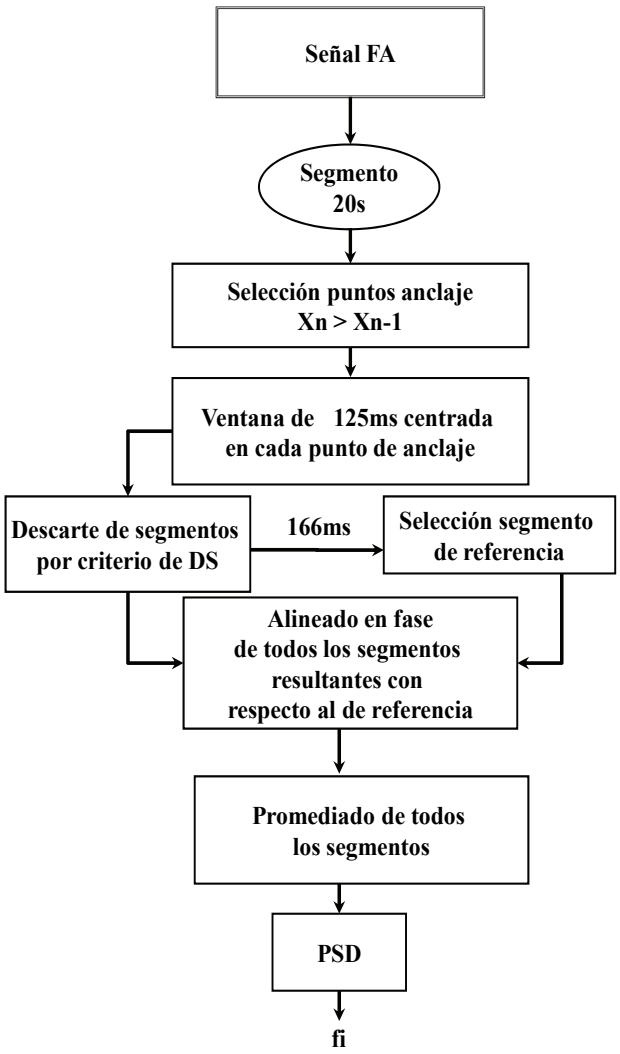


Figura 1. *Diagrama de bloques explicativo del método 'PRSA fase de ventanas cortas', implementado en el presente artículo.*

Como se observa en la Figura 1, el criterio de selección de puntos de anclaje para este último método se ha mantenido respecto a la versión original de PRSA [2]. Sin embargo, se ha modificado tanto el tamaño de la ventana de promediado, como el procedimiento de promediado de los segmentos.

Adicionalmente se han descartado aquellos segmentos en los que la presencia de componentes ventriculares pudiera falsear la estimación de la FD.

Como resultado final obtendríamos una estimación de la FD, f_i, para cada segmento de 20 s.

3.5. Extracción de parámetros

En este trabajo, para evaluar la estimación de la frecuencia principal se utilizarán como parámetros objetivos, además de la FD, la concentración espectral (CE), definida como el porcentaje de potencia de la señal alrededor de la FD [5]. Según este parámetro, cuanto mayor sea la CE, mayor será la fiabilidad en la estimación de la FD.

3.6. Materiales

Con el fin de evaluar los algoritmos descritos con anterioridad se han utilizado 10 señales sintéticas de FA entre 10 s y 12 s además de 5 señales clínicas de entre 23 h y 24 h, con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz.

4. Resultados

4.1. PRSA

El algoritmo PRSA fue inicialmente testeado con señales sintéticas de las que se conocía su FD real, tomando diferentes longitudes de ventana (T_w).

Señal	FD real (Hz)	PSD		PRSA		
		CE	FD	T_w	CE	FD
X000	5.8	0.54	5.66	1s	0.77	5.76
				2s	0.81	5.76
X008	5.3	0.60	5.17	1s	0.76	5.37
				2s	0.76	5.37
X022	6.3	0.31	6.25	1s	0.33	6.34
				2s	0.36	14.45

Tabla 1. *Comparativa Power Spectral Density (PSD) y PRSA con respecto a frecuencia dominante real*

En la Tabla 1 se comparan los resultados obtenidos con tres de las señales sintéticas analizadas durante este estudio. Se aplicó el tradicional análisis espectral, PSD y el método PRSA. Podemos observar que, generalmente, mediante la utilización del método PRSA se obtiene una FD más cercana a la FD real. Por otro lado, un tamaño de ventana de promediado (T_w) de 2 s proporciona mejores resultados que uno de 1 s. En cuanto a la CE, podemos apuntar que, por lo general, resultan valores mayores utilizando PRSA.

Cabe destacar el error en la estimación de FD que proporciona PRSA para el caso de la señal X022. Dicha señal se halla ampliamente contaminada por residuos de complejos QRST, los cuales, como ya se ha comentado, afectan negativamente a la estimación de la FD en el método PRSA.

En el apartado 4.3 se tratará más ampliamente la tendencia de PRSA a la enfatización de las altas frecuencias en señales ruidosas.

4.2. PRSA máximos locales y PRSA fase

Los algoritmos propuestos, *PRSA máximos locales*, *PRSA fase* y *PRSA fase ventanas cortas*, fueron testeados del mismo modo que PRSA con señales sintéticas, de las cuales se conocía su FD real. En la Tabla 3 se muestran los resultados obtenidos con los dos primeros métodos para las mismas señales que se mostraron en la Tabla 1.

Señal	FD real (Hz)		PRSA máx		PRSA fase	
		T_w	CE	FD	CE	FD
X000	5.8	1s	0.49	5.85	0.65	5.85
		2s	0.56	5.85	0.41	5.85
X008	5.3	1s	0.65	5.37	0.51	5.76
		2s	0.65	5.37	0.59	5.37
X022	6.3	1s	0.51	14.25	0.42	6.15
		2s	0.52	14.25	0.28	6.25

Tabla 2. *Comparativa PRSA máximos locales y PRSA fase con respecto a frecuencia dominante real*

Si hacemos un análisis comparativo entre la Tabla 1 y la Tabla 2, se observa que, generalmente, el valor del parámetro CE obtenido por *PRSA máximos locales* y *PRSA fase* es menor que el obtenido por *PRSA*. Esta medida podría indicar que *PRSA* proporciona mejores resultados que los nuevos algoritmos propuestos. No obstante, para la señal X022, que, como ya hemos mencionado, se trata de una señal ampliamente contaminada por actividad ventricular y ruido, *PRSA fase* soluciona el problema de sobreestimación de FD que resultaba con *PRSA*. Adicionalmente, para esta señal en concreto, *PRSA fase* proporciona una CE mayor que la de los algoritmos anteriores.

4.3. Comportamiento PRSA con señales ruidosas.

Como se indicó previamente, PRSA fue testado asimismo con señales clínicas, mostrando la tendencia general en segmentos concretos de señales ruidosas de proporcionar FD fuera del rango esperado [3, 12] Hz. Estos casos particulares han sido estudiados en detalle, observando el espectro de los segmentos de señal contaminados por residuos. Por un lado, un primer análisis se llevó a cabo mediante la inspección visual de la PSD de los segmentos ruidosos sin la aplicación de PRSA y tras su aplicación.

En el caso de señales de FA no ruidosas (Figura 2), se observa que PRSA enfatiza el pico espectral de la FD deseada, obteniendo como resultado una FD dentro del rango esperado y un incremento de CE.

Sin embargo, cuando PRSA es aplicado a señales ruidosas y altamente contaminadas por residuos ventriculares, el método tiende a enfatizar las altas frecuencias. La Figura 3 ilustra cómo PRSA, en lugar de enfatizar el pico de FD entorno a los 5 Hz, el cual se sitúa dentro del rango esperado, tiende a ensalzar las frecuencias superiores (en este caso entorno a los 10 Hz).

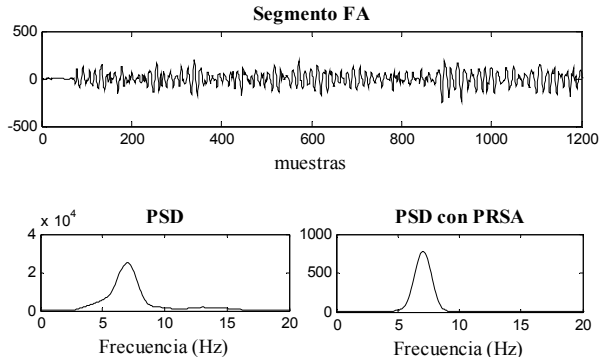


Figura 2. *Comparativa Power Spectral Density (PSD) en señales de FA no ruidosas sin aplicar PRSA y aplicándolo*

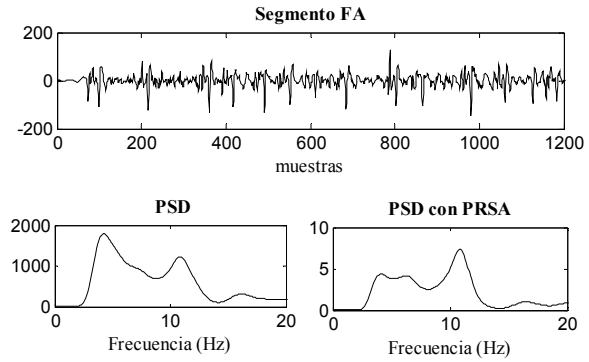


Figura 3. *Comparativa Power Spectral Density (PSD) en señales de FA ruidosas sin aplicar PRSA y aplicándolo*

Partiendo de estos resultados, se llevó a cabo un análisis pormenorizado de la tendencia de PRSA a ensalzar los picos espectrales en las frecuencias superiores. Así, se estudió el comportamiento del algoritmo PRSA en una señal (Eq 3) compuesta por dos tonos de frecuencias distintas cuyas amplitudes se fueron variando. En este caso, $f_a = 4$ *Hz* y $f_b = 8$ *Hz*; las amplitudes de dichos tonos son *a* y *b* respectivamente.

$$x(n) = a \cdot \cos(2\pi f_a n) + b \cdot \cos(2\pi f_b n) \qquad (3)$$

El resultado obtenido tras aplicar PRSA es el mostrado en la Figura 4. Se observa que cuando la relación de amplitudes de los dos tonos *(a/b)* está entre 1 y 1.8, PRSA proporciona unos resultados de FD incorrectos. En este rango el tono de mayor amplitud está situado en la frecuencia de f_a*=4 Hz*, mientras que PRSA determina que FD está situado en *fb = 8 Hz.*

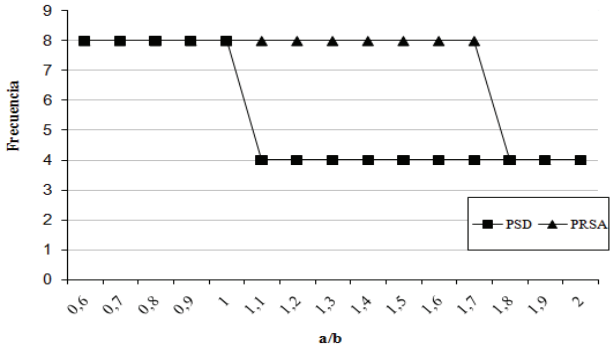


Figura 4. *Análisis de dos tonos frecuenciales con PRSA y PSD*

Éste es un claro ejemplo en el que se observa el comportamiento de PRSA en señales con varios picos frecuenciales dominantes.

5. Conclusiones

Tras el análisis detallado del algoritmo PRSA, tanto con señales sintéticas como con señales clínicas, se puede concluir que el comportamiento del método es adecuado y mejora los resultados que proporcionan los métodos tradicionales de análisis espectral, cuando las señales de FA bajo estudio son poco ruidosas o presentan un bajo nivel de residuos ventriculares.

Cabe destacar la clara tendencia de PRSA a enfatizar las altas frecuencias en señales contaminadas por ruido debido a la actividad ventricular, incluso en los casos donde el análisis tradicional de PSD proporciona buenos resultados.

Finalmente, respecto a los nuevos métodos propuestos, se debe mencionar que pese a que *PRSA fase* presenta mejores resultados de estimación de FD y de CE para algunas señales ruidosas, generalmente tanto *PRSA máximos locales* como *PRSA fase* se comportan de forma similar a PRSA y presentan los mismos inconvenientes.

Así, las líneas futuras de estudio podrían centrarse en el desarrollo y optimización de algoritmos basados tanto en *PRSA* como en *PRSA fase ventanas cortas*, cuyos resultados, se estima que podrían mejorarse significativamente.

6. Agradecimientos

Este trabajo se enmarca en una colaboración entre la Universidad Politécnica de Valencia y la Lunds Universitet, y el proyecto TEC2005-08401 del MEC.

Nos gustaría agradecer todo el apoyo y confianza mostrado tanto por parte del Department of Electrical and Information Technology de la Lunds Tekniska Högskola como del BET de la Universidad Politécnica de Valencia.

7. Referencias

[1] Fuster V, Gibbons RJ, Klein . ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Pacients with Atrial Fibrillation. WW. s.l. : Journal of the American College of Cardiology, 4:38:1266, 2001.

[2] Lemay M., Prudat Y., Jacquemet V., Vesin J.M. Phase-rectified Signal Averaging: A useful tool for the estimation of the Dominant Frequency in ECG during Atrial Fibrillation. Proceedings of the 29th Annual International conference of the IEEE EMBS, 2007, Lyon.

[3] M. Stridh, L. Sörnmo, Spatiotemporal QRST Cancellation Techniques for Analysis of Atrial Fibrillation, IEEE Transactions on. Biomedical. Engineering. 48 (2001), 105-111.

[4] A. Bauer, J. W. Kantelhardt, A. Bunde, P. Barthel, R. Schneider, M. Malik, and G. Schmidt.. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. Physica A, vol. 364, pp. 423–434, 2006.

[5] Castells F.; Rieta J.J.; Millet J.; Zarzoso V.: Spatiotemporal blind source separation approach to atrial activity estimation in atrial tachyarrhythmias. IEEE Transactions on. Biomedical. Engineering. Vol. 52, No. 2, Feb. 2005, pp. 258-267.

Análisis comparativo de patologías en tejido cutáneo mediante polarimetría óptica

F. Fanjul Vélez, N. Ortega Quijano, J. L. Arce Diego

Grupo de Técnicas Ópticas Aplicadas, Departamento de Tecnología Electrónica e Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Cantabria, Av. de los Castros S/N, 39005 Santander, Cantabria, España, ffanjul@teisa.unican.es, nortega@teisa.unican.es, jlarce@teisa.unican.es

Resumen

La polarimetría engloba una serie de técnicas ópticas que permiten caracterizar el comportamiento en polarización de una determinada muestra. En este trabajo se propone un método para aplicar procedimientos polarimétricos a la caracterización de tejidos biológicos, con el objetivo de diferenciar entre tejidos sanos y tumorales. Cada patología conlleva una serie de alteraciones morfológicas de los tejidos. El hecho de que estos cambios alteren el comportamiento frente a la polarización permite, a partir de la correlación entre las características ultraestructurales y las variaciones en ciertos parámetros de la luz retroesparcida, aplicar técnicas polarimétricas para el diagnóstico. El análisis expuesto en este trabajo se centra en las propiedades despolarizadoras del medio, aplicándose al estudio comparativo de tres muestras de piel porcina que corresponden a piel sana, lunar y melanoma.

1. Motivación

El cáncer de piel es uno de los tipos más frecuentes de cáncer. Existen tres tipos de cáncer de piel: el carcinoma basocelular, el carcinoma de células escamosas, y el melanoma maligno. En los dos primeros no suele aparecer metástasis, por lo que presentan una alta probabilidad de curación mediante un tratamiento adecuado. Sin embargo, el melanoma maligno corre el riesgo de producir metástasis si no es detectado a tiempo. Por ello, es el tipo más peligroso, siendo la causa principal de muertes por cáncer de piel.

Las técnicas actuales para la detección del melanoma no son suficientemente precisas, por lo que resulta complicado realizar un diagnóstico preciso sin tener que recurrir a la biopsia. Esto hace que sea necesario realizar un gran número de biopsias, que son molestas y dolorosas, además de conllevar un gasto económico. Por este motivo, consideramos necesario desarrollar técnicas más potentes que permitan realizar el diagnóstico de forma no invasiva. Las técnicas ópticas tienen un gran potencial en este campo [1, 2]. En particular, la polarimetría engloba una serie de técnicas que permiten caracterizar una determinada muestra teniendo en cuenta ciertas propiedades estrechamente relacionadas con las características ultraestructurales del tejido. En tanto en cuanto estas características sufren modificaciones en función del estado patológico del tejido, la polarimetría puede emplearse como método de diagnóstico.

En este trabajo se propone un método polarimétrico comparativo para estudiar las diferencias entre tejido sano, lunar y melanoma. En la sección 2 se presenta brevemente el corpus teórico empleado en este trabajo. De esta forma, el apartado 2.1 se centra en el formalismo de la matriz de Mueller, mientras el apartado 2.2 recoge los fundamentos de la descomposición polar de Lu-Chipman. La sección 3 muestra la aplicación de estas técnicas a la piel, en particular a muestras de piel porcina sana, lunar y melanoma maligno. Después de un estudio histopatológico, se pasa a analizar varios parámetros ópticos. Finalmente, la sección 4 recoge las conclusiones más importantes de este trabajo.

2. Caracterización polarimétrica de tejidos biológicos

Los tejidos biológicos presentan un alto grado de heterogeneidad. En general, se caracterizan por ser medios turbios, lo que quiere decir que en ellos predomina el esparcimiento sobre la atenuación. Por este motivo, despolarizan fuertemente la radiación óptica [1]. Debido a este hecho, el cálculo de Mueller es una técnica polarimétrica muy útil para estudiar la influencia de la polarización en la interacción luz-tejido, al poder manejar luz parcialmente polarizada y dispositivos que producen despolarización [3].

2.1. Formalismo de Mueller

El cálculo de Mueller es un método matricial 4x4 en el cual un haz de luz es descrito mediante un vector columna S={I, Q, U, V}' de dimensión 4 (el vector de Stokes), mientras que un cierto dispositivo queda caracterizado por una matriz cuadrada de dimensión 4 formada por elementos reales (la matriz de Mueller). De este modo, si un haz de luz interacciona con un dispositivo caracterizado por su matriz de Mueller M, el haz de salida se puede calcular mediante el producto S'=MS [4]. Dado un vector de Stokes, es posible obtener el grado de polarización total mediante la siguiente ecuación:

$$dop^{tot} = \frac{\sqrt{Q^2 + U^2 + V^2}}{|I|}. \qquad (1)$$

El grado de polarización lineal viene dado por

$$dop^{lin} = \frac{\sqrt{Q^2 + U^2}}{|I|}, \quad (2)$$

mientras que el grado de polarización circular es

$$dop^{circ} = \frac{\sqrt{V^2}}{|I|}. \quad (3)$$

Con el objetivo de estudiar la variación de las propiedades polarimétricas producida por una muestra, se definen una serie de parámetros de acoplo de polarización. De esta forma, el acoplo horizontal-vertical se determina a partir de un haz incidente con polarización horizontal mediante la siguiente expresión

$$HVC = \frac{par - perp}{par + perp}, \quad (4)$$

donde *par* corresponde a la intensidad de la componente horizontal de la salida, y a su vez *perp* es la intensidad asociada a la componente vertical. Los parámetros de acoplo vertical-horizontal, izquierda-derecha y derecha-izquierda se definen de un modo análogo. Todos estos parámetros se encuentran en el intervalo [-1, 1]. Si toman el valor 1, significa que el estado de polarización correspondiente se mantiene. Por el contrario, un valor de –1 indica que un estado de polarización incidente concreto resultaría en el estado opuesto a la salida.

2.2. Descomposición polar de Lu-Chipman

La descomposición polar propuesta por Lu y Chipman [5] permite extraer información precisa acerca de la despolarización, retardancia y diatenuación de una matriz de Mueller. Este método consiste en descomponer una matriz de Mueller dada en un producto de tres componentes, $M = M_\Delta \cdot M_R \cdot M_D$.

El proceso de cálculo de esta descomposición será brevemente descrito a continuación. En primer lugar se calcula la componente de diatenuación. A partir de la primera fila de la matriz se obtiene el vector de diatenuación $\vec{D}$, y mediante su vector unitario y su módulo se construye la submatriz m_D. La matriz de diatenuación se calcula como sigue:

$$M_D = m_{00} \begin{bmatrix} 1 & \vec{D}^t \\ \vec{D} & \mathrm{m_D} \end{bmatrix}. \quad (5)$$

El cálculo de la componente de despolarización M_Δ requiere la obtención previa de la submatriz m_Δ, que se calcula a partir de

$$m_\Delta = \varepsilon \left[m'(m')^t + \left(\sqrt{\lambda_1\lambda_2} + \sqrt{\lambda_2\lambda_3} + \sqrt{\lambda_1\lambda_3} \right) I \right]^{-1} \cdot \cdot \left[\left(\sqrt{\lambda_1} + \sqrt{\lambda_2} + \sqrt{\lambda_3} \right) m'(m')^t + \sqrt{\lambda_1\lambda_2\lambda_3} I \right]. \quad (6)$$

La matriz de despolarización resulta de la siguiente expresión final:

$$M_\Delta = \begin{bmatrix} 1 & \vec{0}^t \\ \vec{P}_\Delta & \mathrm{m}_\Delta \end{bmatrix}. \quad (7)$$

La matriz de retardancia M_R puede ser calculada a partir de las dos anteriores. Esta última matriz contiene la información necesaria para calcular parámetros como la retardancia total R, la retardancia lineal δ, la rotación óptica ψ y la orientación del eje rápido θ con respecto al eje horizontal [5].

Un despolarizador puro ideal, con retardancia y diatenuación nulas, viene dado por

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mathrm{a} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mathrm{b} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c \end{bmatrix}, \ |\mathrm{a}|, \ |\mathrm{b}|, \ |\mathrm{c}| \le 1. \quad (8)$$

La componente M_Δ obtenida mediante la descomposición de Lu-Chipman se asemejará a esta matriz, pero en general no será idéntica debido a que, a pesar de la estructura heterogénea de los tejidos, las muestras no suelen comportarse como medios totalmente despolarizadores.

Esta semejanza entre matrices permite introducir un parámetro, denominado potencia de despolarización, que se obtiene directamente a partir de los parámetro a, b y c de la ecuación 8. Este parámetro mide la despolarización introducida por la componente M_Δ de un modo sencillo:

$$\Delta = 1 - \frac{|a| + |b| + |c|}{3}, \quad 0 \le \Delta \le 1. \quad (9)$$

3. Aplicación al melanoma de piel maligno

3.1. Melanoma de piel maligno

El melanoma es un tumor maligno que se origina en los melanocitos. Los melanocitos son las células que producen melanina, un pigmento básico que se encuentra a lo largo de toda la piel, en los ojos y en el pelo. Están localizados en el *stratum basale*, la capa más profunda de la epidermis. El melanoma provoca un crecimiento descontrolado de los melanocitos, de forma que el tejido tumoral se esparce por la piel. De acuerdo con este crecimiento, se definen cuatro tipos de melanoma: 1) Melanoma de extensión superficial (superficial spreading melanoma, SSM). Es el tipo más común de melanoma cutáneo en los caucásicos. Se esparce en primer lugar por la superficie, antes de penetrar en profundidad en los tejidos. 2) Melanoma nodular. Este tipo de melanoma crece verticalmente, invadiendo rápidamente los tejidos más profundos, siendo por lo tanto el tipo más agresivo de melanoma. 3) Melanoma lentiginoso acral. Este tipo de melanoma se da con más frecuencia en personas de raza negra y en asiáticos. Normalmente aparece en las palmas, suelas de los pies, y lecho de las uñas, sin evidencias que lo relacionen con la exposición al sol. 4) Melanoma léntigo maligno. Se trata del tipo de melanoma con la expansión más lenta. Muestra un crecimiento no invasivo.

Se da normalmente en personas mayores con la piel dañada por el sol.

La evolución general del melanoma muestra tanto esparcimiento lateral como penetración hacia capas de tejido más profundas. El crecimiento del tumor presenta una gran diversidad, dependiendo tanto del tipo de melanoma como de las condiciones particulares. Sin embargo, es posible definir una serie de criterios generales con el objetivo de establecer un sistema de determinación del nivel de desarrollo del melanoma que sea práctico, reproducible y fácilmente implementable, de forma que seamos capaces de resumir de forma estándar y eficiente el grado de expansión del tejido canceroso [6]. La determinación de la fase de un tumor es extremadamente importante, ya que la efectividad del tratamiento depende directamente de la correcta evaluación de la expansión del cáncer.

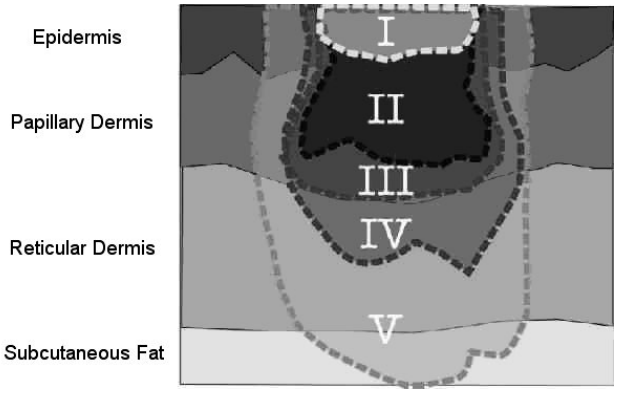


Figura 1. *Niveles de Clark [Am. Joint Committee on Cancer].*

Los primeros sistemas de evaluación estaban basados en dos métodos principales de clasificación de la penetración del melanoma: el índice de Breslow, que fija una serie de profundidades de penetración críticas y a partir de ellas define tres tipos de melanoma, y la clasificación de Clark (Figura 1) que comprende cinco niveles en función de las capas de la piel alcanzadas por el melanoma. Actualmente, el sistema de clasificación más completo y más ampliamente utilizado es la llamada clasificación TNM, que tiene en cuenta tres parámetros relevantes: la profundidad del tumor y la ulceración (T), la afectación a los nodos linfáticos (T), y la metástasis (M) [6].

El melanoma maligno se detecta clínicamente por medio del método "ABCDEF", que toma en consideración varias características para identificar la patología [7]: asimetría, irregularidad de bordes, variación de color, diámetro, cambio evolutivo y "lesión de aspecto raro" (*funny-looking lesion*). Esta técnica, a pesar de ayudar a los practicantes a arrojar un diagnóstico, no presenta una sensibilidad suficiente como para permitir por sí sola una detección prematura en todos los casos. Como consecuencia, para realizar un diagnóstico con garantías se tienen que realizar un gran número de biopsias, con las molestias, dolor, coste y tiempo que eso conlleva. La aplicación de las técnicas polarimétricas descritas en el apartado anterior puede posibilitar el desarrollo de una técnica no invasiva, precisa, rápida e *in situ* para solventar esta dificultad en el diagnóstico.

3.2. Caracterización polarimétrica

Las muestras sobre las que trabajaremos corresponden a ejemplares de cerdos de Sinclair, una variedad particular de minicerdos negros que presentan melanoma cutáneo congénito. Este melanoma sufre posteriormente un proceso de regresión natural por medio de un mecanismo de despigmentación [8]. Muestran nevus similares a los lunares que aparecen normalmente en las personas, así como lesiones muy parecidas al melanoma maligno cutáneo en humanos. En particular, el melanoma maligno en los cerdos de Sinclair es análogo a los melanomas de extensión superficial observados en humanos [8]. Esta semejanza, unida al hecho de que la piel porcina y la piel humana tienen propiedades ópticas muy parecidas, hacen que el cerdo de Sinclair sea un modelo apropiado para estudiar esta patología.

Las matrices de Mueller han sido medidas en backscattering para una longitud de onda de 633.8 nm (fuente de luz blanca seguida de un filtro monocromático), con un ángulo de detección suficiente para evitar la reflexión especular en la superficie. Las matrices resultantes se incluyen a continuación:

$$M_{pielsana} \cong \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ -0.05 & 0.3 & -0.07 & 0 \\ 0.02 & -0.05 & -0.3 & 0.015 \\ -0.015 & 0.03 & 0 & -0.23 \end{pmatrix}, \quad (10)$$

$$M_{lunar} \cong \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0.01 & -0.005 \\ -0.02 & 0.57 & -0.13 & 0 \\ 0.3 & -0.1 & -0.5 & -0.001 \\ -0.03 & 0.07 & 0.01 & -0.44 \end{pmatrix}, \quad (11)$$

$$M_{melanoma} \cong \begin{pmatrix} 1 & -0.09 & 0.008 & -0.07 \\ -0.1 & 0.64 & -0.16 & 0 \\ 0.3 & -0.12 & -0.605 & -0.001 \\ -0.035 & 0.09 & 0 & -0.55 \end{pmatrix}. \quad (12)$$

Partiendo de estas matrices, aplicamos la descomposición polar de Lu-Chipman, para posteriormente obtener la potencia de despolarización de cada muestra. Los resultados se muestran en la tabla 2. Puede observarse que la piel normal despolariza fuertemente la luz, mientras que en el caso del melanoma la despolarización es ostensiblemente menor. El lunar se encuentra en una zona intermedia entre ambos. Estos resultados serán discutidos con posterioridad.

	Despolarización
Piel sana	0.719
Lunar	0.487
Melanoma	0.389

Tabla 1. *Potencia de despolarización de las muestras medidas.*

Además de la potencia de despolarización, se ha calculado una serie de grados de polarización. La notación empleada es $dop^{tipo}_{entrada}$, donde *entrada* indica el estado de polarización del haz de luz incidente considerado, mientras que *tipo* indica si estamos

calculando el grado de polarización lineal, circular, o total. Los resultados se incluyen en la tabla 2.

	$dop^{lin}_{mean_lin}$	$dop^{tot}_{mean_lin}$	$dop^{circ}_{mean_circ}$	$dop^{tot}_{mean_circ}$
Piel sana	0.3083	0.3093	0.2300	0.2366
Lunar	0.5930	0.5956	0.4402	0.5333
Melanoma	0.6758	0.6792	0.5552	0.6399

Tabla 2. *Grados de polarización.*

Con el objetivo de obtener más información acerca de las muestras, se han calculado también los parámetros de acoplo de polarización incluidos en la tabla 3. Como puede observarse, no presentan ninguna tendencia clara en términos de asimetría de acoplo entre estados de polarización diferentes.

	HVC	**VHC**	**RLC**	**LRC**
Piel sana	0.2500	0.3500	-0.2450	-0.2150
Lunar	0.5500	0.5900	-0.4724	-0.4080
Melanoma	0.5934	0.6789	-0.6290	-0.4813

Tabla 3. *Coeficientes de acoplo de polarización.*

La potencia de despolarización observada para cada muestra es claramente diferente, marcando una primera diferencia entre los tejidos. Las despolarización en tejidos biológicos está relacionada fundamentalmente con el esparcimiento, por lo que varía con el número de eventos de scattering, así como con la densidad, dimensiones y composición de scatterers [1]. Según los resultados obtenidos en este trabajo, el factor principal que influye en la diferencia observada entre la despolarización que produce cada uno de los tejidos se debe a las diferencias en el coeficiente de absorción. En particular, proponemos que la diferencia fundamental viene dada por el contenido de melanina, máxime teniendo en cuenta que es la característica histopatológica más relevante que se puede observar en las muestras de este trabajo. La absorción de la piel depende fuertemente de la melanina, cromóforo dominante que muestra una fuerte absorción en el rango visible. La melanina está contenida en los melanosomas. Los lunares tienen más melanina que la piel normal, y a su vez el melanoma tiene más melanina que los lunares debido a que los melanocitos malignos continúan produciendo melanina en su estado proliferativo, multiplicándose los melanosomas presentes en la epidermis e incluso llegando a aparecer en la dermis [10]. Al aumentar el contenido en melanina se produce un doble efecto: la profundidad de penetración y la luz retroesparcida disminuyen drásticamente. Los datos obtenidos parecen confirmar el hecho de que una menor profundidad de penetración conlleva menos eventos de scattering, por lo que la luz sufre una despolarización menor.

Los resultados incluidos en la tabla 2 muestran que la luz linealmente polarizada se mantiene más que la circularmente polarizada. Este comportamiento es típico de medios donde los esparcidores pertenecen al régimen de Rayleigh. Sin embargo, los scatterers considerados dominantes se encuentran en el rango de Mie. Por lo tanto los resultados obtenidos, que concuerdan con estudios previos, sugieren dos posibilidades [11]: que el esparcimiento esté dominado por orgánulos subcelulares en el rango de Rayleigh, o que, debido a una elevada concentración de esparcidores se produzcan efectos de scattering correlacionado. Se trata de una cuestión compleja que permanece bajo estudio.

4. Conclusiones

Se ha propuesto un método polarimétrico comparativo para determinar el estado patológico de una muestra. En particular, se ha demostrado que la potencia de despolarización presenta diferencias claras entre piel sana, lunar y melanoma. Se ha apuntado al contenido en melanina como factor fundamental causante de esta diferencia. Para desarrollar este método en profundidad es conveniente analizar otros factores que puedan afectar a la medida, como por ejemplo la perfusión sanguínea, con el objetivo de maximizar las posibilidades de diagnóstico mediante esta técnica. Además de esto, se ha estudiado la diferencia entre la despolarización de los estados lineales y los circulares, obteniéndose resultados que concuerdan con resultados previos y que resaltan la necesidad de desarrollar futuros trabajos en esta línea.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto TEC2006-06548/TCM del Ministerio de Educación y Ciencia español.

Referencias

[1] Vo-Dinh T. Biomedical Photonics Handbook. CRC Press, 2003.

[2] Pereda Cubián D, Arce Diego JL, Rentmeesters R. Polarization properties characterization of biological tissues by means of the Mueller-coherence matrix method. *Applied Optics,* vol 44, num 3, 2005, p 20.

[3] Collet E. Polarized Light. Dekker, 1993.

[4] Mueller H. The foundations of Optics. *Journal of the Optical Society of America*, vol 38, 1948, pp 671-685.

[5] Lu SY, Chipman RA. Interpretation of Mueller matrices based on polar decomposition. *Journal of the Optical Society of America*, vol 13, num 5, 1996.

[6] Balch CM et al. Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.*, vol 19, num 16, 2001, pp 3635-3648.

[7] Hazen BP, Bhatia AC, Zaim T, Brodell RT. The clinical diagnosis of early malignant melanoma: expansion of the ABCD criteria to improve diagnostic sensitivity. *Dermatol. Online J.*, vol 5, num 2, 1999, p 3.

[8] Oxenhandler RW, Adelstein EH, Haigh JP, Hook RRJr, Clark WHJr. Malignant melanoma in the Sinclair miniature swine: an autopsy study of 60 cases. *Am. J. Pathol.*, vol 96, num 3, 1979, pp 707-720.

[9] Baldwin AM. Mueller matrix imaging for skin cancer detection. Doctoral Thesis. Texas A&M University, 2004.

[10] Wang S, Dhawan AP. Non-invasive diagnosing malignant melanoma by multi-spectral optical Nevoscope. *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, 2006, pp 3636-3639.

[11] Sankaran V, Walsh JT, Maitland DJ. Comparative study of polarized light propagation in biologic tissues. *J. Biomed. Opt.,* vol 7, num 3, 2002, pp 300-306.

Sistema de simulación quirúrgica y planificación para radioterapia intraoperatoria

J. Pascau[1], F. Calvo[2], J. A. Santos-Miranda[2], C. Illana[3], M. F. Valdivieso[3], Manuel Desco[1]

[1] Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[2] Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[3] GMV, S.A.

Resumen

En este trabajo se presenta un sistema de simulación quirúrgica y planificación para radioterapia intraoperatoria. Este tipo de procedimientos no dispone en la actualidad de sistemas de planificación que permitan simular la colocación del aplicador ni estimar la dosis que recibirán los distintos órganos. El prototipo descrito aborda las distintas fases del proceso: segmentación de los órganos de interés, colocación del aplicador interactuando con las estructuras óseas del paciente, cálculo de la dosis en cada órgano dependiente de los parámetros del procedimiento (características del aplicador y energía del haz de electrones) y almacenamiento y documentación del proceso. Se ha evaluado el sistema en distintos casos reales planificando con éxito todos ellos, así como recogiendo las mejoras propuestas por los usuarios. El empleo de este sistema permitirá reducir la curva de aprendizaje de los especialistas en RIO, y servirá de herramienta de comunicación entre cirujanos, radioterapeutas y radiofísicos.

1. Introducción

La radioterapia intraoperatoria (RIO) con electrones es una técnica de sobreimpresión superselectiva, durante cirugía del cáncer, de volúmenes anatómicos restringidos que han sido identificados como zonas de tumores irresecables, residuo tumoral postquirúrgico o alto riesgo [1]. Consiste en la administración de una dosis única de radioterapia con un haz de electrones, procurando la movilización de tejidos normales adyacentes y no afectados por el tumor. La radioterapia intraoperatoria puede mejorar el índice terapéutico dado que permite una visualización directa del tumor y por lo tanto una definición más precisa del volumen a irradiar (disminución del fallo geográfico por irradiación), a la vez que puede excluir los tejidos normales limitantes de dosis, mediante movilización o protección de órganos y selección de energía, mejorando la tolerancia y posibilitando la intensificación de dosis. Por este motivo constituye un área de considerable interés como modalidad innovadora en el tratamiento de ciertas neoplasias, dadas sus ventajas respecto a la radioterapia externa convencional.

Sin embargo, la articulación de un programa de RIO requiere una dedicación institucional especial, pues se debe conseguir la coordinación de un grupo multidisciplinar de especialistas [2] (cirujano, anestesista, radiofísicos, radioterapeutas, técnicos en radioterapia y personal de enfermería) y una optimización de los recursos. Los dos actores principales son el cirujano y el oncólogo radioterapeuta, siendo la experiencia y conocimientos de ambos esenciales en la toma de decisiones durante el procedimiento quirúrgico: localización y delimitación del volumen a irradiar, movilización de órganos, prescripción de dosis e informe del tratamiento [3]. Para llevar a cabo este proceso es necesario disponer de una gama de aplicadores de electrones realizados en material acrílico, que mediante un adaptador se insertarán en la cabeza del acelerador [4]. El acelerador podrá ser convencional siempre y cuando se encuentre a una distancia moderada del quirófano para minimizar el tiempo de transporte del paciente, o bien se podrá utilizar alguno de los modelos portátiles existentes especialmente diseñados para este tipo de intervenciones [5].

En radioterapia externa, la estimación de la dosis recibida en cada órgano se realiza por medio de un planificador dosimétrico. Este sistema realiza un análisis de la radiación depositada en cada región anatómica a partir de imágenes de tomografía computarizada (TAC), conociendo la distancia de la fuente, su energía y su localización espacial respecto al paciente. La atenuación que sufre la radiación al penetrar en el tejido humano, que es al fin lo que determina la dosis depositada, la calcula a partir de los valores de la imagen de TAC (unidades Hounsfield), que representan atenuación a los rayos X. En el caso de la RIO, dado que utiliza un haz de electrones para administrar el tratamiento (de poca profundidad de penetración [6]), y que además se sitúa el aplicador directamente sobre el lecho tumoral (o sobre el tumor irresecable), no se planifica la intervención previamente como en radioterapia externa. Los cálculos dosimétricos se realizan en tiempo real en el momento previo a la administración del tratamiento, a partir del dato de la dosis total deseada y su distribución a cierta profundidad, que depende de hallazgos durante el procedimiento quirúrgico.

Debido a lo ya comentado, resulta muy complejo en la actualidad realizar una planificación “a priori” del proceso radioterapéutico, de modo que el tamaño del aplicador guía, su posicionamiento, la angulación de su bisel y la energía del haz de electrones los debe elegir el médico en el momento mismo de la intervención,

basándose en su experiencia oncológica y quirúrgica. Esto significa que no se realiza una estimación dosimétrica previa de la radiación que se va a aplicar con la adecuada fiabilidad, y que tampoco se evalúan los resultados obtenidos (alcance completo del lecho tumoral, radiación de tejido sano...), por lo que los posibles efectos locales (control tumoral y/o toxicidad) no pueden ser controlados con los datos de planificación

La necesidad de una herramienta que permita al oncólogo radioterapeuta planificar el tratamiento de RIO, realizando una estimación de las dosis que serán depositadas en el volumen que él determine, ha llevado al desarrollo de soluciones que permiten simular el proceso sobre estudios de imagen del paciente. Nuestro grupo realizó un trabajo de investigación [7] en el que se desarrolló un prototipo que permitía localizar el cono guía de la RIO sobre estudios de TAC y Resonancia Magnética (RM) del paciente, dibujando las curvas de isodosis específicas para ese diámetro de cono, angulación del bisel y energía determinada. Dada la falta de este tipo de herramientas de planificación para RIO, se planteó el interés de convertir el prototipo en un sistema con posibilidad de comercialización y aplicación clínica. Para este objetivo el Laboratorio de Imagen del Hospital General Universitario Gregorio Marañón contactó con la empresa GMV, interesada en el desarrollo de soluciones informáticas para el tratamiento de imagen médica. A raíz de esta colaboración GMV ha desarrollado el prototipo de simulación y planificación para RIO que se presenta en esta comunicación.

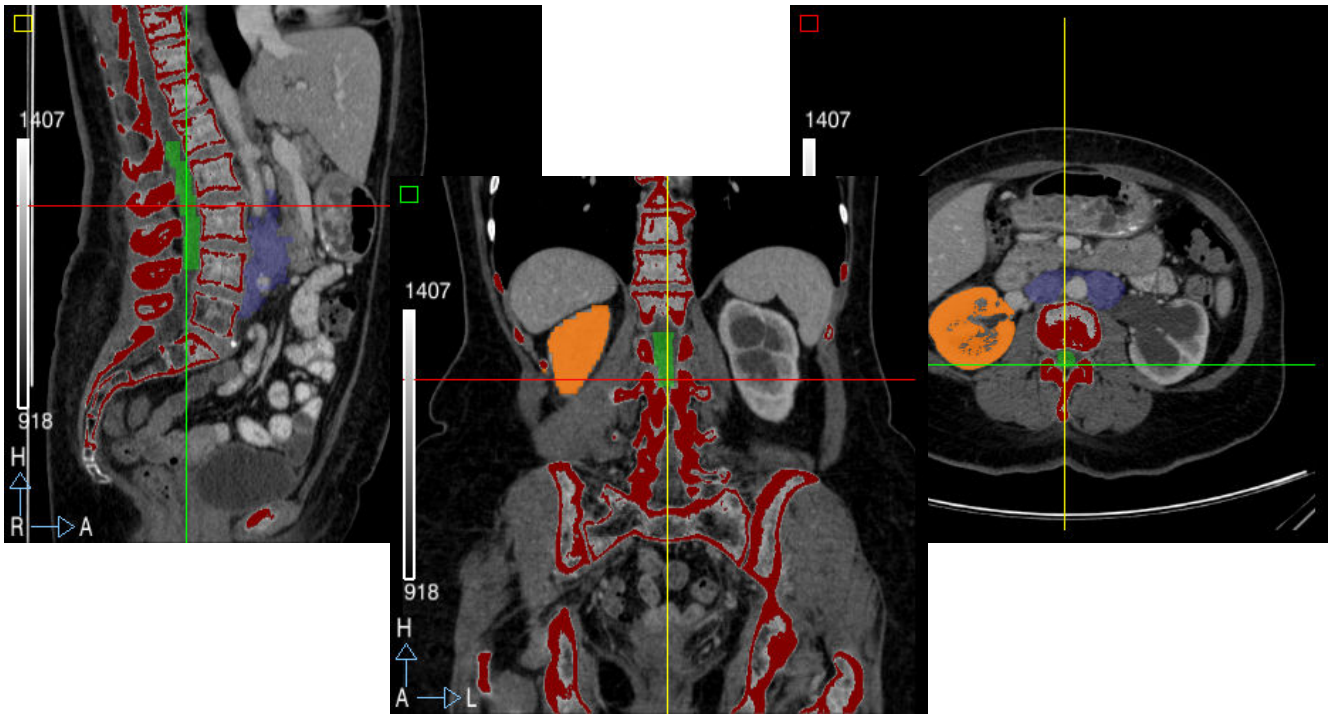


Figura 1.*Segmentación de regiones de interés para la planificación posterior: hueso (rojo) que permitirá modelar las colisiones del aplicador; riñón (naranja) y médula (verde) como órganos de riesgo que se desea proteger y el tumor (morado).*

2. Material y métodos

El prototipo desarrollado permite la simulación y planificación del proceso de RIO, dando soporte al usuario en las distintas fases del flujo de trabajo. Las funcionalidades disponibles se describen a continuación para cada fase del proceso:

2.1. Segmentación

Partiendo de una imagen de Tomografía Axial Computarizada (TAC) del paciente el oncólogo radioterapeuta debe delimitar los órganos como regiones de interés (ROIs) tridimensionales. Estas ROIs serán bien órganos a proteger o dianas del tratamiento radioterápico. Para llevar a cabo este proceso se dispone de herramientas de segmentación semiautomática por crecimiento de regiones, obteniéndose una imagen etiquetada como se muestra en la figura 1. Es posible también visualizar simultáneamente estudios de otras modalidades (RM, PET) que ayuden en esta fase de segmentación.

2.2. Colocación del aplicador de RIO

El esta fase del proceso se debe colocar de manera aproximada el aplicador de RIO, empleando para ello la ayuda de la visualización 2D y 3D del TAC. El movimiento del aplicador se controla por medio de un dispositivo háptico, y de manera más precisa con controles de traslación y rotación en cada eje del espacio. Se han simulado algunas de las restricciones en la colocación del aplicador que aparecerán en el procedimiento real, siendo la más importante la interacción con las estructuras óseas del paciente, de

forma que el usuario recibirá una realimentación háptica cuando el aplicador colisione con éstas. Actualmente se está estudiando la forma de incluir otras restricciones quirúrgicas como tamaño de la incisión o movilidad de los órganos, y externas como las rotaciones de la cabeza del acelerador o las posibles angulaciones de la mesa del paciente.

2.3. Simulación de los parámetros del proceso

Una vez obtenida una localización aproximada del cono aplicador de RIO, se debe simular el procedimiento dependiendo de varios parámetros: el diámetro del cono, la angulación de su bisel y la energía del haz de electrones. Estos valores se determinan dependiendo de la dosis deseada sobre la diana del tratamiento, y la máxima dosis posible sobre los órganos a proteger. Para determinar estos valores el planificador permite visualizar los histogramas dosis-volumen (HDVs), que muestran el porcentaje de volumen afectado por distintos valores de dosis. Gracias a estas curvas el usuario puede decidir los parámetros que maximizan la efectividad del tratamiento minimizando la dosis en otros órganos (figura 2).

El resultado de la selección de parámetros de tratamiento se muestra también en forma de curvas de isodosis en las vistas 2D y 3D, permitiendo comprobar visualmente la irradiación de los distintos órganos.

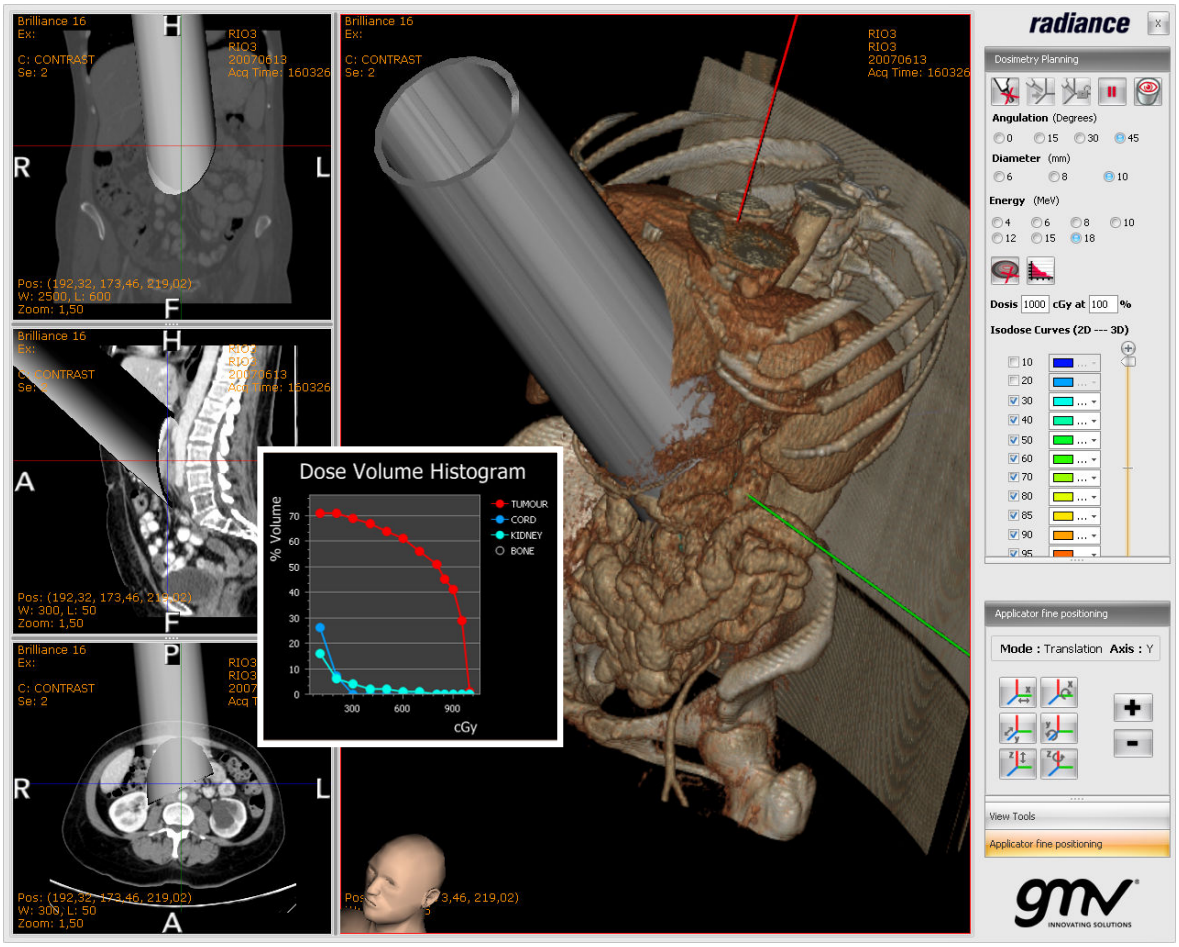


Figura 2. *Planificación de un caso de recidiva paraaórtica no resecable. Se observa la colocación del cono aplicador así como los histogramas dosis volumen que permiten valorar la dosis recibida por el tumor, la médula y el riñón.*

2.4. Almacenamiento del planteamiento y creación de informes

Los parámetros de tratamiento obtenidos se pueden almacenar, de forma que la simulación y planificación realizada se puede reproducir más adelante. Esta funcionalidad permite realizar varios planteamientos alternativos para compararlos. Se puede generar también un completo informe de planificación, que sirve de documentación del proceso y puede incluirse en la historia del paciente dentro del servicio de oncología radioterápica.

2.5. Modos de empleo planteados

El sistema se ha planteado para su utilización en tres fases del proceso de Radioterapia Intraoperatoria:

- Pre-planificación: permite la valoración de diferentes alternativas de colocación del aplicador, parámetros de éste (bisel, diámetro, energía del haz) o abordajes

quirúrgicos. Al no tener limitación de tiempo, el radioterapeuta puede mejorar su preparación para la situación real de la cirugía.

- Intra-planificación: durante la cirugía se puede acceder a la planificación previa y actualizarla según la situación encontrada, permitiendo valorar qué efecto tienen las variaciones que es necesario realizar.
- Post-planificación: tras la intervención, los estudios de imagen de control permiten evaluar el resultado y compararlo con la planificación.

2.6. Evaluación en casos clínicos

Actualmente el desarrollo del prototipo se realiza en colaboración con el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Gregorio Marañón. Utilizando la versión actual se han planificado, con posterioridad a la intervención, casos de cáncer de recto, neurosarcoma pélvico, masa presacra, fibrohistiocitoma y recidiva paraórtica (figura 2). En todos ellos se realizó la planificación con el sistema presentado valorando la utilidad del proceso y recogiendo las mejoras planteadas por los usuarios.

3. Resultados

El prototipo presentado ha llegado a una primera fase de desarrollo que permite su evaluación por parte de usuarios clínicos con casos clínicos reales. Las planificaciones realizadas han permitido comprobar que se cumplen las expectativas, pudiéndose simular la colocación del cono aplicador y comprobar la dosis en cada uno de los órganos de interés para distintas configuraciones de posición, diámetro y angulación del bisel del aplicador, así como para diferentes energías del haz de electrones.

Dos de los casos evaluados no pudieron resecarse durante la intervención. En estas situaciones el sistema ha permitido valorar el tratamiento con o sin resección, lo que facilita la preparación del radioterapeuta para las complicaciones que puedan surgir en el campo quirúrgico. En todos los casos fue posible simular y planificar el tratamiento de RIO.

El prototipo actual incluye las funcionalidades descritas anteriormente. A partir de la experiencia de los radioterapeutas con los casos descritos se han definido las nuevas capacidades que se incluirán en el prototipo final en Junio de 2009, que incluyen:

- Restricciones geométricas en los movimientos del aplicador dependiendo de las limitaciones de movimiento del acelerador, la mesa del paciente y la configuración de la sala de tratamiento.
- Fusión en 2D y 3D de diferentes modalidades, especialmente PET/CT.
- Deformación sencilla de órganos
- Interfaz DICOM para interoperabilidad con sistemas RIS, PACS y sistemas de planificación y tratamiento en radioterapia (DICOM-RT).
- Dosimetría avanzada a partir de las densidades de los tejidos obtenidas del TAC

4. Conclusiones

A pesar de que en al actualidad los sistemas de planificación y dosimetría se emplean regularmente en radioterapia externa, la RIO no dispone de esta posibilidad. Esta falta de herramientas de apoyo es una de las limitaciones que dificulta la mayor aceptación y utilización de esta técnica. En este trabajo se ha presentado el prototipo de una herramienta de simulación y planificación para RIO que permite facilitar este proceso. Este sistema se ha probado en varios tipos de intervenciones con resultados positivos, recogiendo de los usuarios valoraciones que permitirán adaptarlo a la situación clínica y mejorar sus prestaciones. El empleo de este sistema permitirá la documentación de todo el proceso de planificación de RIO en sus diferentes fases: previa, durante y posteriormente a la intervención quirúrgica. Además, facilitará la implantación de esta técnica al reducir la curva de aprendizaje del especialista, a la vez que servirá de herramienta de comunicación entre los distintos actores implicados en el proceso: cirujanos, oncólogos radioterapeutas y radiofísicos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto FIT-300100-2007-53 del Ministerio de Industria, Turismo y Comercio.

Referencias

[1] Calvo, F.A. Santos, J.A., Lozano, M.A. *et al.*, Radioterapia intraoperatoria: desarrollo metodológico y experiencia clínica inicial. Oncología (Barc.), 1997. 20(7): p. 435-443.

[2] Calvo, F.A., R.M. Meirino, and R. Orecchia, Intraoperative radiation therapy: First part: Rationale and techniques. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2006. 59(2): p. 106-115.

[3] Valentini, V., M. Balducci, F. Tortoreto, A.G. Morganti, U. De Giorgi, and G. Fiorentini, Intraoperative radiotherapy: current thinking. European Journal of Surgical Oncology, 2002. 28(2): p. 180-185.

[4] Gunderson, L.L., C.G. Willet, L.B. Harrison, and F.A. Calvo, Intraoperative Irradiation: Techniques and Results, ed. L.L. Gunderson, et al. 1999, Totowa NJ (USA): Humana Press.

[5] Beddar, A.S., P.J. Biggs, S. Chang, G.A. Ezzell, B.A. Faddegon, F.W. Hensley, and M.D. Mills, Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: Report of AAPM radiation therapy committee task group no. 72. Medical Physics, 2006. 33(5): p. 1476-1489.

[6] Hogstrom, K.R. and P.R. Almond, Review of electron beam therapy physics. Phys Med Biol, 2006. 51(13): p. R455-89.

[7] Desco, M., J. López, F. Calvo, A. Santos, F. del Pozo, and P. García-Barreno, Simulated Surgery on Computed Tomography and Magnetic Resonance Images: An Aid for Intraoperative Radiotherapy. Comput Aided Surg, 1997. 2(6): p. 333-339.

Construcción de mapas de interacción entre proteínas mediante distancias semánticas sobre ontologías de genes

R. Massanet Vila[1], M. Vallverdú[1], A. Perera[1], P. Caminal Magrans[1]

[1]Dep. ESAII, Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica, Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona, España,
CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)
{Raimon.Massanet,Montserrat.Vallverdu,Alexandre.Perera,Pere.Caminal}@upc.edu

Resumen

El proyecto Gene Ontology *propone un esfuerzo de estructuración del conocimiento biológico mediante la incorporación de información semántica de los procesos biológicos. Ésta se realiza de forma sistemática para que pueda ser procesada de manera automatizada des del punto de vista computacional. En esta contribución se propone un algoritmo de visualización de relaciones proteína-proteína incorporando información aportada por Gene Ontology. Ésta se incorpora mediante el cálculo de una medida de distancia semántica obtenida a partir de la ontología. Ésta medida complementa los datos de interacción proteína-proteína en la construcción del mapa de visualización, construida a partir de un escalado multidimensional.*

1. Motivación

El campo de la proteómica presenta problemas de complejidad añadida a los encontrados en la genómica. Esta mayor complejidad tiene dos vertientes. En primer lugar hay una diferencia de dinamismo: Mientras que el genoma es relativamente estable y sufre pequeños cambios en una escala de tiempo evolutiva, el proteoma presenta dinámica con constantes de tiempo de minutos. La mayor parte de estímulos exteriores y respuestas del metabolismo conllevan cambios en concentraciones de proteínas, su estructura y desequilibrios en reacciones químicas.

Por otra parte, también hay observa una diferencia de tamaño: la cantidad de genes contenidos en el genoma humano estima del orden de $2 \cdot 10^4$ genes, el tamaño del proteoma humano se acerca a dos órdenes de magnitud mayor en ciertas estimaciones [1]. Muchas proteínas son modificadas por otras proteínas o por factores ambientales después de ser sintetizadas, dando lugar a nuevas proteínas no codificadas en el genoma. Además, las proteínas pueden acoplarse con otras proteínas para formar *complejos* cuyas propiedades difieren de las propiedades de sus constituyentes. Si se tienen en cuenta estas alteraciones post-síntesis, el orden de magnitud estimado del proteoma humano alcanza valores de 10^7.

Las investigaciones llevadas a cabo por biólogos suelen centrarse en un solo *pathway*, conteniendo un número limitado de proteínas. Un *pathway* es un mapa de interacciones entre proteínas y otras moléculas que regulan un proceso biológico. Centrándose en una pequeña parte del proteoma los biólogos consiguen más precisión al determinar la función y estructura de cada proteína y las relaciones entre proteínas. Los esfuerzos que intentan observar las interacciones entre proteínas a más gran escala resultan en bases de datos necesariamente masivas, heterogéneas y en constante crecimiento. Algunas de estas bases de datos son: Entrez, del National Center for Biotechnology Information (NCBI); ENSEMBL y UniProt, del European Bioinformatics Institute (EBI) o KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) [2, 3, 4].

Existen esfuerzos que pretenden generar estructuras en la información genética, ofreciendo datos sobre interacciones entre proteínas de manera organizada y con una presentación agradable. Algunos ejemplos son Biocarta `http://www.biocarta.com/`, REACTOME `http://www.reactome.org/`, la ya mencionada KEGG y otras. Estas herramientas ayudan en la visualización de mapas de proteínas en una forma adecuada a las necesidades de los usuarios.

Una de las recientes aportaciones de la bio-informática a la genética y la proteómica son las *ontologías*. Una ontología es un conjunto de términos que hacen referencia a un cierto dominio y las relaciones jerárquicas entre ellos. En el campo de la Inteligencia Artificial es muy frecuente el uso de ontologías para describir el Universo en el que un agente inteligente deberá tomar decisiones. Recientemente han sido incorporadas al campo biomédico como una herramienta útil al describir las propiedades de un producto biológico.

La Gene Ontology [5] es la ontología más usada en biología. Contiene cerca de $55{,}000$ anotaciones manuales y más de $130{,}000$ anotaciones inferidas electrónicamente. Estas permiten definir, en un lenguaje casi natural, un producto biológico de forma que la información añadida pueda ser tratada por aplicaciones informáticas.

La Gene Ontology esta dividida en tres ontologías ortogonales que contienen tres vertientes de información semántica sobre un producto biológico. Cada una de esas onto-

logías es un *grafo acíclico no dirigido*.

La ontología *Biological Process* (BP) define términos que aportan información sobre la función biológica de un producto. Estos términos están muy relacionados con el concepto de *pathway* antes mencionado. Los términos de la ontología *Cellular Component* (CC) están relacionados con las localizaciones físicas donde puede encontrarse el producto biológico en cuestión. Finalmente la ontología *Molecular Function* (MF) se ocupa de las propiedades físicas y químicas, a nivel molecular, de un producto biológico. Al tener estructura de grafo, se pueden aplicar algoritmos de grafos sobre las ontologías, abriéndose así la posibilidad de obtener nueva información de los productos biológicos.

Una medida interesante que puede ser calculada sobre la Gene Ontology es el de *distancia semántica*. Ésta aporta información sobre cuan similares o diferentes dos productos biológicos son, siempre desde los tres puntos de vista antes listados [6, 7, 8, 9]. La distancia semántica es una medida útil para la clasificación de productos biológicos teniendo en cuenta la información cualitativa aportada por los investigadores en la materia. A pesar de ello no hay ninguna aplicación, a conocimiento nuestro, que incluya alguna medida relacionada con la información semántica en tareas de visualización de información.

En esta contribución se propone un algoritmo para la organización y visualización de mapas de interacción entre proteínas incluyendo medidas de distancia semántica calculadas des de la *Gene Ontology*.

2. Métodos

El algoritmo propuesto muestra información semántica gráfica sobre todos los productos biológicos involucrados en el proceso biológico representado por un término de *Gene Ontology* (GO). El algoritmo ha sido implementado usando sobre R[10]. La tarea se realiza en cinco pasos, tal como se muestra esquemáticamente en la figura 1.

1. Obtención de genes y las anotaciones semánticas de los genes que contienen el término GO de entrada del algoritmo. Así mismo se calcula una medida del Contenido de Información de cada término de la ontología, necesaria para el cálculo de la distancia semántica.
2. Cálculo de la distancia semántica en cada par de genes. Este cálculo se realiza para cada una de las tres ontologías
3. Se emplea escalado multidimensional (MDS) para obtener tres proyecciones bidimensionales de las distancias entre genes
4. Se realiza un agrupamiento sobre los genes proyectados en el plano MDS a fin de obtener grupos por similitud semántica
5. Se calcula una división del plano de proyección de las proteínas y se etiqueta cada división con los términos GO más frecuentes entre las proteínas contenidas en ella.

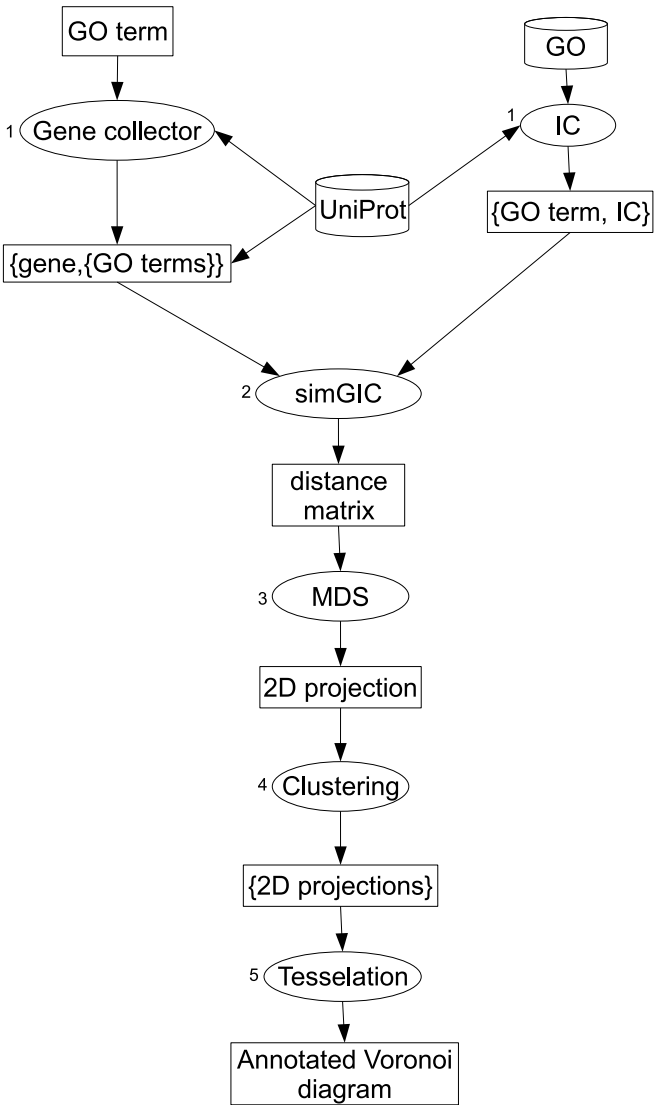


Figura 1. *Esquema del algoritmo propuesto. Las elipses representan métodos, los rectángulos representan datos y los cilindros fuentes de datos.*

En el primer paso, la recopilación de genes se emplea el paquete *biomaRt* [11] para obtener las anotaciones semánticas y genes que contienen el término Gene Ontology de entrada como anotación. Para el cálculo del Contenido de Información (IC) de un termino t, definimos sus ancestros $anc(t)$ como todos aquellos términos a los que se puede llegar siguiendo las aristas del grafo dirigido. Dados dos términos t_1 y t_2 sus ancestros comunes $comm(t_1, t_2)$ son:

$$comm(t_1, t_2) = \{anc(t_1) \cap anc(t_2)\} \quad (1)$$

Y su ancestro común más informativo $mica(t_1, t_2)$ es:

$$mica(t_1, t_2) = max_t\{IC(t)|t \in comm(t_1, t_2)\} \quad (2)$$

Se define $IC(t)$ como el *contenido informativo* del término t definido por Resnik [6]:

$$IC(t) = -logp(t) \quad (3)$$

donde $p(t)$ es la probabilidad de aparición del término t en un cuerpo de conocimiento dado. Para el cálculo de $p(t)$,

primero se cuenta el número de proteínas que tienen a t o a alguno de sus descendientes por anotación. Después se divide la cantidad por el número total de anotaciones en el cuerpo de conocimiento N. A continuación se normaliza $IC(t)$ siguiendo [9]:

$$IC_u(t) = \frac{IC(t)}{log_2 N} \tag{4}$$

En realidad este cálculo es independiente del término Gene Ontology de entrada, así que el IC podría pre-calcularse antes de la ejecución del algoritmo. En ese caso el algoritmo solamente tendría que acceder a los IC almacenados en alguna estructura de datos. Al finalizar este paso se dispone de un conjunto de genes involucrados en un proceso biológico junto con sus anotaciones semánticas. Las anotaciones de cada gen se mantienen en estructuras separadas según su ontología de origen.

En el segundo paso se aplica la medida de la distancia semántica entre pares de genes, para obtener tres matrices de distancia gen-gen. Cada matriz corresponde a cada una de las ontologías ortogonales. Para el calculo de la distancia semántica, definimos $ann(GP_A)$ como el conjunto de anotaciones semánticas de un producto biológico GP_A. A partir de este valor podemos finalmente calcular la distancia semántica , $simGIC$ tal y como ha sido propuesta en [9]. La idea tras esta medida es la misma que tras $simUI$[12], pero teniendo en cuenta el contenido informativo de cada término:

$$simGIC(GP_A, GP_B) = \frac{\sum_{t \in \{ann(GP_A) \cap ann(GP_B)\}} IC(t)}{\sum_{t \in \{ann(GP_A) \cup ann(GP_B)\}} IC(t)} \tag{5}$$

En el tercer paso se aplica un escalado multidimensional (MDS) para obtener tres proyecciones planas de los genes. MDS es una técnica que obtiene una proyección de baja dimensionalidad a partir de una matriz de distancias, de manera que la distancia entre dos puntos proyectados es la misma que, o muy similar a, la distancia entre los puntos originales. Se emplea frecuentemente para visualizar datos ya que es una herramienta efectiva para reducir la dimensionalidad de la información que conserva la distancia relativa entre los puntos[13].

En el cuarto paso se utiliza un agrupamiento jerárquico [14]. Este algoritmo se inicializa asignando cada proteína a su propio *cluster*. A cada iteración se fusionan los dos *clusters* más cercanos. Al terminar, todas las proteínas están asignadas al mismo *cluster*. El resultado del algoritmo es un *dendrograma* que muestra como se han ido fusionando los grupos a cada iteración y a que distancia se encontraban los grupos fusionados. Visualizando las alturas del dendrograma se puede tomar una decisión sobre la altura a la que se quiere *cortar* el dendrograma y obtener así una partición de la nube de proteínas. El resultado que se obtiene en este paso es una partición de las proteínas en conjuntos semánticamente similares.

Finalmente se calcula una triangulación de Delaunay tomando como entrada los centroides de cada *cluster*. De esta forma se obtiene una teselación de Dirichlet [15]. Una

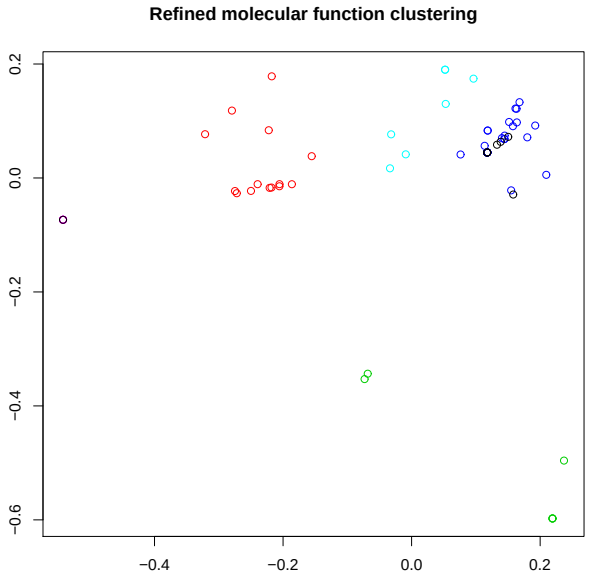


Figura 2. *Representación de la asignación de las proteínas a grupos diferentes según la distancia semántica en cuanto a "molecular function".*

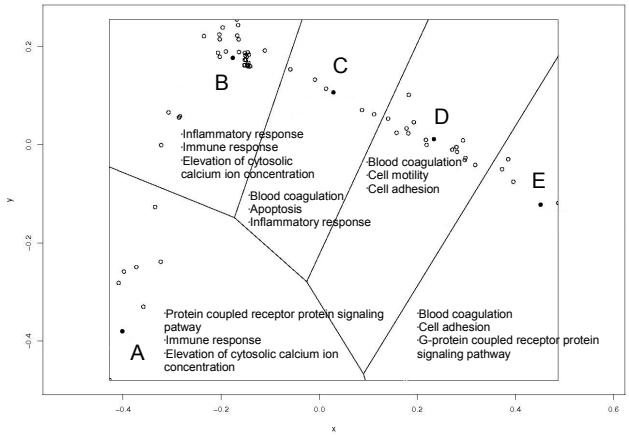


Figura 3. *Mapa de Voronoi de las proteínas involucradas en la cascada de coagulación de la sangre según la distancia semántica obtenida a partir de la ontología "biological process".*

teselación de un plano es un conjunto de figuras planas que rellenan el plano sin dejar huecos y sin solaparse. Este paso se ha implementado utilizando el paquete *deldir* [16].

Como resultado se obtiene una división del plano de proyección de las proteínas. A continuación se etiqueta cada división con los términos GO más frecuentes entre las proteínas contenidas en ella.

3. RESULTADOS

A continuación se muestran algunos de los resultados gráficos obtenidos al aplicar el método al término GO correspondiente a la cascada de coagulación de la sangre (término GO:0007596).

En la figura 2 se muestra la asignación de proteínas a grupos obtenidas en el paso 4 para la ontología de función molecular MF. En la figura 3 se puede observar la distribu-

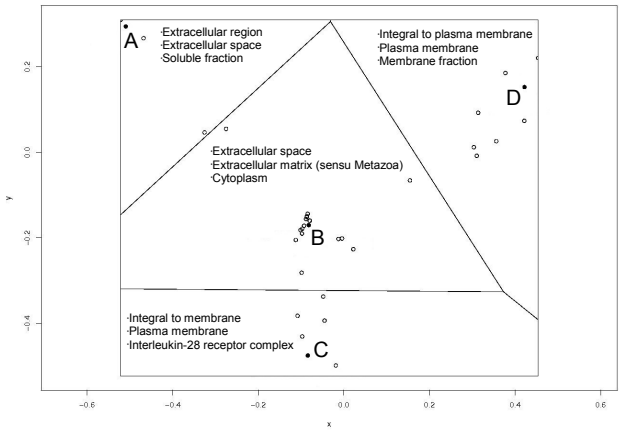


Figura 4. *Mapa de Voronoi de las proteínas involucradas en la cascada de coagulación de la sangre según la distancia semántica obtenida a partir de la ontología "cellular component".*

ción de los genes asociados a la cascada de coagulación de la sangre según la distancia semántica obtenida a partir de la ontología de proceso biológico (BP). La mayor parte de los factores de coagulación se encuentran en la zona gris del plano, muy cerca unos de otros. Esta zona está muy alejada del resto, pero sus miembros son muy cercanos entre si porque agrupa proteínas que contienen muy pocas anotaciones GO. Sin embargo los factores de coagulación Factor II (protrombina) y Factor III (TF) se encuentran en la zona azul celeste, que agrupa una cantidad considerable de proteínas involucradas con los términos GO "immune response", "inflammatory response" y "elevation of cytosolic calcium ion concentration". Esta zona abunda en anotaciones semánticas y agrupa proteínas involucradas en respuesta a heridas y amenazas.

Un resultado más significativo es el que se puede observar en la figura 4, donde se muestra la distribución de las proteínas involucradas en la cascada de coagulación de la sangre según su localización física (ontología de componente celular CC). La mayor parte de los factores de coagulación son agrupados en la zona azul celeste, que agrupa proteínas que se encuentran en regiones exteriores a la célula. Sin embargo, el factor III (TF) se encuentra en la zona roja, que agrupa proteínas ubicadas mayormente en el interior de la célula. Por tanto, observando el mapa se puede concluir rápidamente que la mayor parte de los factores de coagulación se encuentran en el exterior de las células, mientras que el factor III (TF) está en el interior.

4. Conclusiones

Se ha desarrollado un algoritmo para la visualización de interacciones proteína-proteína empleando información relativa a las distancias semánticas entre los términos de Ontologías de Genes. Éste algoritmo se basa en el cálculo de tres matrices de distancias semánticas correspondientes a cada una de las ontologías (Función Molecular, Componente Celular y Proceso Biológico). A partir de una matriz de distancias se calcula una posición relativa para cada proteína, obteniendo una visualización bidimensional calculada median escalado multidimensional para cada ontología.

Cada mapa de interacciones proporciona información diferente relativa a cada ontología.Los resultados obtenidos con el término GO relativo a la cascada de coagulación de la sangre reproduce en primera aproximación el conocimiento previo del proceso biológico y posicionamiento celular. Este algoritmo permite su integración en herramientas de visualización de interacción entre proteínas a fin de conseguir una mayor organización de los mapas de interacción.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la CICYT TEC2007-63637/TCM así como por el programa Ramón y Cajal del ministerio de Educación y Ciencia y las redes temáticas de investigación Cooperativa (RETIC) Cardiovascular (RECAVA) Exp- 06/0014/0016RD del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). El CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina es una iniciativa del ISCIII.

Referencias

[1] R. Gerzsten and T. Wang, Nature **451**, 949 (2008).

[2] M. Kanehisa and S. Goto, Nucleic Acids Res **28**, 27 (2000).

[3] M. Kanehisa *et al.*, Nucleic Acids Res **34**, D354 (2006).

[4] M. Kanehisa *et al.*, Nucleic Acids Res **36**, D480 (2008).

[5] G. O. Consortium, Genome Res **11**, 1425 (2001).

[6] P. Resnik, Artificial Intelligence Research **11**, 95 (1999).

[7] D. Lin, *An information-theoretic definition of similarity*, 1998.

[8] J. J. Jiang and D. W. Conrath, *Semantic Similarity Based on Corpus Statistics and Lexical Taxonomy*, 1997.

[9] C. Pesquita *et al.*, *Metrics for GO based protein semantic similarity: a systematic evaluation*, 2008.

[10] R Development Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2008, ISBN 3-900051-07-0.

[11] S. Durinck, W. Huber, and S. Davis, *biomaRt: Interface to BioMart databases (e.g. Ensembl, Wormbase, Gramene and Uniprot)*, r package version 1.12.2.

[12] P. Lord, R. Stevens, A. Brass, and C. Goble, Bioinformatics **19**, 1275 (2003).

[13] J. Gower, Biometrika **53**, 325 (1966).

[14] F. Murtagh, *Multidimensional clustering algorithms*, 1985.

[15] D. T. Lee and B. J. Schacter, Int. J. Computer and Information Sciences **9**, 219 (1980).

[16] R. Turner, *deldir: Delaunay Triangulation and Dirichlet (Voronoi) Tessellation.*, 2007, r package version 0.0-7.

Diseño y desarrollo de un sistema híbrido de Tomografía de Fluorescencia Molecular y CT

J. Aguirre[1], A. Sisniega[1], J. Ripoll[2], M. Desco[1], JJ. Vaquero[1]

[1] Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

mdesco@mce.hggm.es

[2] IESL, Foundation for Research and Technology Hellas (FORTH), Creta, Grecia.

Resumen

La Tomografía de Fluorescencia Molecular (FMT) es una modalidad de tomografía óptica que permite obtener in-vivo la distribución espacial en tres dimensiones, de la concentración de sondas moleculares fluorescentes, en animales pequeños. En este trabajo describimos una máquina híbrida FMT-CT que estamos desarrollando en nuestro laboratorio.

1. Motivación

La Tomografía de Fluorescencia Molecular (FMT) [1][2] basada en tecnología CCD, se está convirtiendo en una importante herramienta biomédica, debido a su capacidad para obtener la distribución espacial de la concentración de sondas fluorescentes, en animales pequeños, in-vivo y de forma no invasiva.

Desde el punto de vista de la investigación biomédica, una máquina FMT-CT resulta muy interesante, ya que la información anatómica que proporciona el CT complementa a la información funcional que proporciona la FMT. Además, el montaje experimental que estamos desarrollando es la plataforma ideal para estudiar la implementación de diversas mejoras en el rendimiento de la FMT, usando la distribución espacial de los diferentes tejidos proporcionada por el CT, como elementos de información a priori en el algoritmo de reconstrucción de la FMT.

2. Bases teóricas de la FMT

Los medios biológicos son relativamente transparentes a la luz cuya longitud de onda este en la zona del infrarrojo cercano (NIR), pudiéndose lograr varios centímetros de penetración [1]. El viaje de la luz a través de estos medios viene determinado por dos características:

- Alta dispersión, descrita por el coeficiente de dispersión, μ_{sc}
- Alta absorción ,descrita por el coeficiente de absorción μ_{ab}.

La ecuación de transferencia radiativa (RTE) modela el comportamiento de la densidad fotónica U(r) W/cm2 [3], (número de fotones por unidad de volumen) en esta clase de medios. La RTE se aproxima a una ecuación de difusión, en el límite "dispersión mucho mayor que absorción".

Para un medio ópticamente homogéneo ($\mu_{sc,}$ $\mu_{ab\ ctes}$) e infinito (con una fuente de luz puntual y de amplitud constante), la solución a la ecuación de difusión es una onda esférica: $U(r)=e^{-kr}/r$ [3]. Microscópicamente los fotones siguen caminos aleatorios (difusión), macroscópicamente se suman para forman estas ondas.

2.1 Desarrollo de un experimento de FMT

Un experimento de FMT funciona de la siguiente manera: Un haz de láser en la longitud de onda de excitación de la sonda fluorescente se focaliza en diferentes puntos del animal. Para cada punto de incidencia, se obtiene una imagen con una cámara CCD de la luz dispersada emitida por el fluoróforo, valiéndose de un filtro óptico situado frente al detector; es la llamada medida de fluorescencia. A partir de estas imágenes se calcula la densidad de fotones de fluorescencia, $U_{fl}(r)$, en diferentes puntos de la superficie del animal (ver [2] para más detalles), hablamos entonces de "detectores virtuales" sobre la superficie del sujeto. Obtenemos así múltiples medidas fuente-detector $U_{fl}(r_f,r_d)$, donde r_f representa la posición de entrada del láser y r_d es un punto de la superficie del animal.

Se realiza después el mismo proceso midiendo la densidad fotónica de la luz de excitación (láser). Las medidas de fluorescencia y excitación se dividen, obteniendo el campo normalizado de Born [4].

No es difícil demostrar que para cada par fuente-detector se obtiene la ecuación:

(Hay que discretizar el volumen de la muestra en n vóxeles)

$$w_{11} f_1 + w_{12} f_2 + w_{13} f_3 + \ldots + w_{1n} f_n = U(r_{s1}, r_{d1}) \quad (1)$$

Donde w_{1n} es la probabilidad de que un fotón emitido por un fluoróforo situado en el vóxel n, excitado por el láser

que penetra en el medio en la posición rs, llegue a la posición del detector rd. El término *f*n es la concentración de fluoróforo en el vóxel n y U es el campo normalizado de Born. Si hacemos varias medidas obtenemos un sistema de ecuaciones análogo al que se obtiene en otras técnicas tomográficas (SPECT, PET, CT…).

$$w_{11} f_1 + w_{12} f_2 + w_{13} f_3 + \ldots + w_{1n} f_n = p_1$$
$$w_{21} f_1 + w_{22} f_2 + w_{23} f_3 + \ldots + w_{21n} f_n = p_2$$
$$\ldots$$
$$w_{31} f_1 + w_{32} f_2 + w_{33} f_3 + \ldots + w_{31n} f_n = p_m$$

El primer paso para hallar la reconstrucción de la concentración es predecir teóricamente el peso de cada voxel, modelando el viaje de la luz a través de la muestra. Esto es el llamado problema directo (*forward problem*).

Para hallar estos pesos hay que resolver la RTE en la aproximación de difusión, teniendo en cuenta las condiciones de contorno [3]. Por tanto la geometría de la superficie animal juega un papel importante y hay que describirla matemáticamente.

Para hallar las incógnitas se pueden usar algoritmos de reconstrucción como ART, SVD u OSEM. Esto es resolver el problema inverso.

3. Materiales y métodos.

Todas las piezas que conforman el FMT y el CT se han montado sobre un disco rotatorio de la manera que se describe en la figura 1.

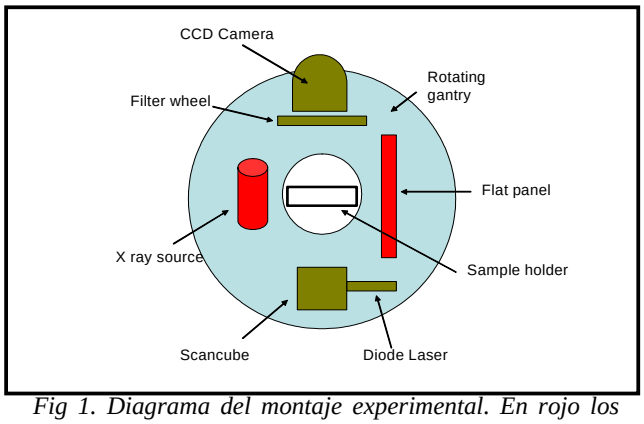


Fig 1. Diagrama del montaje experimental. En rojo los elementos del CT, en verde los elementos del FMT.

En lo que respecta alcomponente FMT, la luz de excitación emerge de un diodo láser (Monocrom) y se focaliza sobre el sujeto a estudiar mediante dos espejos movidos por galvanómetros (Scanlab, Scancube). El láser escanea la superficie del animal sobre 100 puntos equidistantes inscritos en un rectángulo para cada proyección angular.

Como es habitual en esta técnica, el sujeto a estudiar se comprime ligeramente entre dos ventanas antirreflectantes para conseguir geometría de ladrillo ("slab").Permitiendo dos proyecciones angulares separadas 180 grados.

La luz de fluorescencia se recoge con una cámara CCD (Hammamatsu, C900-13) usando los filtros ópticos pertinentes (Andover Corp). 100 detectores virtuales (grupos de píxeles del CCD) se sitúan sobre la muestra por cada proyección geométrica para calcular el campo normalizado de Born, obteniendo un total del 10^4 pares detector -fuente

El problema directo se resuelve usando el método de las imágenes para fronteras planas [5], en consonancia con la geometría ladrillo de la muestra.

Para resolver el problema inverso, el sujeto a estudiar se digitaliza en una malla de voxeles cúbicos, de 0.5 mm^3 de volumen y se emplea el algoritmo ART con restricción positiva.

Todo el proceso de adquisición, tratamiento de datos y reconstrucción se efectúa con programas escritos en lenguajes C e IDL.

La parte CT del montaje consiste en un tubo microfoco de rayos X (Hamamatsu L9631-MOT2) y un detector plano (Hamamatsu, C7940DK-02) ambos situados diametralmente opuestos en el disco rotatorio. El sistema de adquisición forma una geometría "cone beam", con el FOV apropiado para cubrir el volumen de un ratón de talla media.

Se usa un algoritmo FDK modificado para reconstruir el volumen adquirido. Las imágenes FMT y CT se registran intrínsecamente debido a la geometría co-planar del montaje experimental.

4. Resultados preliminares.

La figura 2 muestra una reconstrucción CT y otra FMT de un estudio ex-vivo de una rata joven con un capilar relleno del fluoróforo Alexa Fluor 780 insertado en su esófago. Ambas adquisiciones se realizaron con los elementos del CT y del FMT situados en montajes experimentales separados.

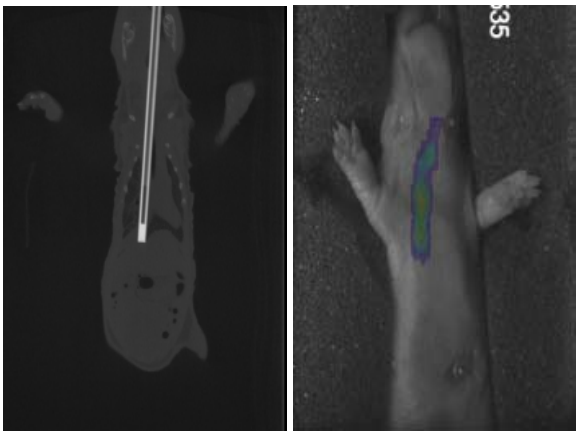


Fig 2. A la izquierda corte coronal CT Z=0.71 cm. A la derecha corte coronal FMT, sobre una imagen de luz blanca que sirvió de referencia para la reconstrucción Z=0.75 cm.

5. Trabajo presente, mejoras en el rendimiento de la FMT

Se están explorando dos vías que supondrían posibles mejoras en el rendimiento de la FMT.

Una primera consiste en no comprimir al sujeto entre dos placas antirreflectantes, de manera que se puedan obtener más proyecciones angulares, maximizando así el número de pares detector-fuente y la información que llevan. El problema directo se resuelve entonces mediante el método de extracción de frontera [6], obteniendo la superficie del sujeto a partir de la reconstrucción CT.

La segunda vía consiste en usar la información de la distribución de los diferentes tejidos proporcionada por el CT como información a priori para resolver el problema directo de manera más realista o modificar los pesos durante la resolución del problema inverso.

Referencias

1. Ntziachristos, V., et al., *Looking and listening to light: the evolution of whole-body photonic imaging.* Nat Biotechnol, 2005. 23(3): p. 313-20.
2. Ripoll, J., R.B. Schulz, and V. Ntziachristos, *Free-space propagation of diffuse light: theory and experiments.* Phys Rev Lett, 2003. 91(10): p. 103901.
3. A.Ishimaru, *Wave propagation and scattering in random media* (Academic, New York, 1978),
4. Ntziachristos, V. and R. Weissleder, *Experimental three-dimensional fluorescence reconstruction of diffuse media by use of a normalized Born approximation.* Opt Lett, 2001. 26(12): p. 893-5.
5. Michael S. Patterson, B. Chance, B.C. Wilson. *Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties.* Appl Optics 28, 2331-2336 (1989)
6. Ripoll, J. and V. Ntziachristos, *From finite toinfinite volumes: removal of boundaries in diffuse wave imaging.* Phys Rev Lett, 2006. 96(17): p. 173903.

Primera, Segunda y Cuarta Derivada de la Señal Fotopletismográfica en la Validación Vascular

R. Gonzalez Garza[1,2], A. Manzo Martinez [2], J. Delgado Romero [2], JM. Padilla Hernandez[2], B. Trenor Gomis[1], J. Saiz Rodriguez [1]

[1] Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

[2] Departamento Ing. Electrónica, Instituto Tecnológico de Morelia, Morelia, México, rodogonzalez@ieee.org

Resumen

Un analizador vascular fotopletismográfico computacional ha sido desarrollado. La fotopletismografía (FPG) se puede definir como el estudio del cambio de volumen por medios ópticos. Se realizó el *análisis de la señal FPG a través de la primera, segunda y cuarta derivada de la señal. Un estudio clínico fue llevado a cabo con 38 personas, 19 voluntarios sanos y 19 pacientes que fueron diagnosticados previamente con alguna enfermedad cardiovascular (ateroesclerosis, hipertensión, diabetes mellitus). Existen diferencias significativas en los parámetros calculados entre voluntarios sanos y pacientes con alguna patología cardiovascular, mostrando que este análisis de la señal FPG puede servir como complemento al diagnóstico de enfermedades cardiovasculares.*

1. Introducción

La fotopletismografía (FPG) se puede definir como el estudio del cambio de volumen por medios ópticos. La FPG en el campo del sistema cardiovascular, es una técnica no invasiva que mide cambios relativos de volumen de sangre en los vasos sanguineos cercanos a la piel. El principio físico de la fotopletismografía está basado en la medición de la transmisión o reflexión de la radiación luminosa de una longitud de onda a través de diferentes tejidos vascularizados dado que la hemoglobina presenta diferentes grados de absorción de acuerdo a la longitud de onda que se presente [1]. Las regiones del cuerpo humano en donde se suele hacerse la toma de la señal FPG son en un dedo de la mano, el lóbulo de la oreja, un dedo del pie o la frente, de las cuales el dedo de la mano es la más común.

La Figura 1 muestra los diferentes componentes que intervienen en la señal FPG [2] . La señal contiene una onda pulsátil (CA) atribuida a los cambios de volumen sanguineo sincronizados con cada latido cardiaco y una componente de baja frecuencia o cuasiconstante(CD) que depende de diversos tejidos, la respiración, la actividad del sistema nerviosos simpático y la termorregulación.

Para generar la señal FPG se coloca un dedo de la mano en una fuente de luz infrarroja y un receptor de la misma luz se encarga de capturar la señal. Cada pulso de la sangre arterial hace que el lecho capilar se expanda y se relaje. Las variaciones cíclicas resultantes en la longitud de la trayectoria de la luz transmitida permiten al dispositivo distinguir entre la variación de la hemoglobina de la sangre arterial y la de la sangre venosa y componentes tisulares.

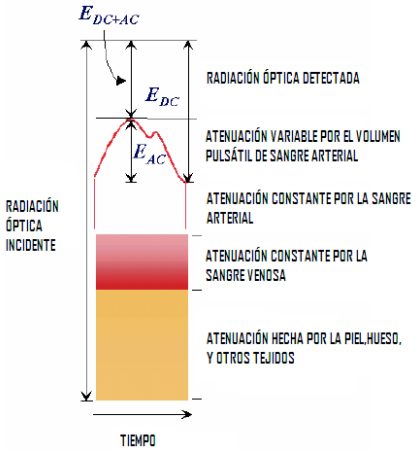


***Figura1**. Componentes variables y constantes de la señal FPG*

La luz que penetra en el dedo puede ser medida con un elemento fotosensible tal como un fototransistor o fotodiodo.

El análisis de la señal FPG puede servir para la evaluación de la carga vascular y envejecimiento vascular, tomando en cuenta los puntos máximos y mínimos de la señal y el tiempo transcurrido entre ellos como se muestra en la Figura 2.

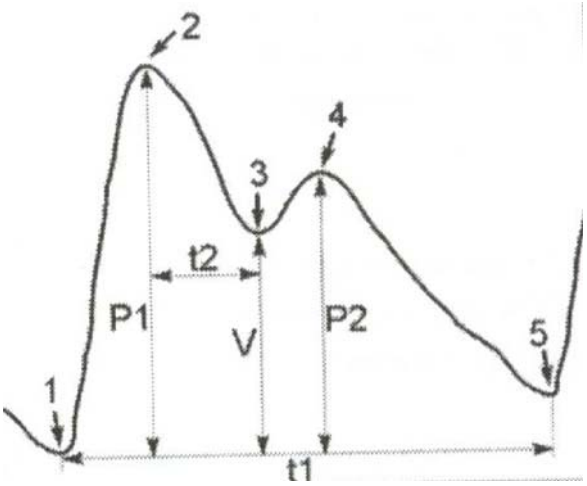


***Figura 2**. Puntos máximos y mínimos de la señal FPG*

Aunque aspectos de la señal FPG, tal como la altura del punto de inflexión relativo a la altura del pulso, han sido usados para cuantificar parámetros hemodinámicos como la reflexión de onda, su apariencia amortiguada hace difícil detectar otros aspectos. Es por esto, que se han propuesto la utilización de las derivadas de la señal FPG como un medio para localizar y acentuar los puntos de inflexión de la señal.

2. Métodos

Un analizador vascular fotopletismográfico computacional ha sido desarrollado. La señal es obtenida por medio de reflexión de luz infrarroja a través del dedo. La señal detectada es convertida al dominio digital por una serie de circuitos de procesamiento de la señal, los cuáles contienen pasos de amplificación y filtrado, un microcontrolador y un convertidor analógico digital de 16 bits, como se muestra en la Figura 3. La señal adquirida es presentada en pantalla y es analizada por un programa de análisis de la señal FPG.

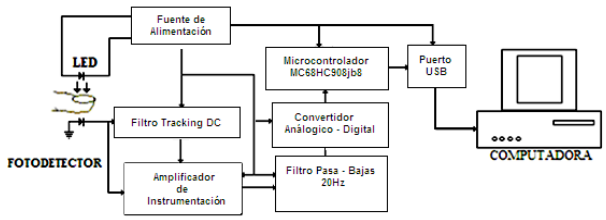


***Figura3**. Diagrama a bloques del sistema de adquisición de la señal fotopletismográfica*

El análisis para la primera derivada consiste en calcular el índice de rigidez que se encuentra mediante la ecuación $SI=h/\Delta T$, donde SI es el índice de rigidez, h es la altura del sujeto y ΔT es el tiempo que existe entre cresta y cresta (máximos de la señal) de la señal FPG [3]. Cabe aclarar que en algunos sujetos no se presenta la segunda cresta (segundo máximo) de la señal FPG, por lo tanto, es necesario encontrar el punto de inflexión para determinar el ΔT por medio de la primera derivada de la señal, ya que ésta nos proporciona de una manera sencilla donde se encuentran los máximos de la señal [4], como se muestra en la Figura 4.

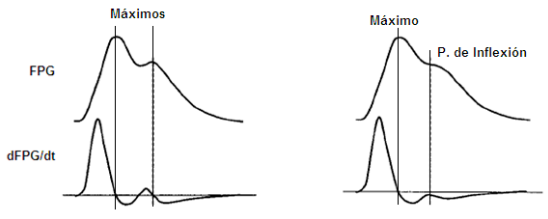


***Figura 4**. Método de la primera derivada para encontrar los máximos de la señal FPG.*

Para el análisis de la segunda derivada se deben encontrar los máximos y mínimos que tiene la segunda derivada [5], de éstos se obtienen cuatro ondas sistólicas (llamadas a, b, c, d) y una onda diastólica (llamada e), las cuáles se presentan en la Figura 5 y sus relaciones b/a, c/a, d/a y e/a son calculadas. Takazawa [6] reportó que d/a es una medida de la tensión funcional de las paredes de los vasos sanguíneos. También reportó que b/a es un índice de envejecimiento de las paredes de los vasos sanguíneos.

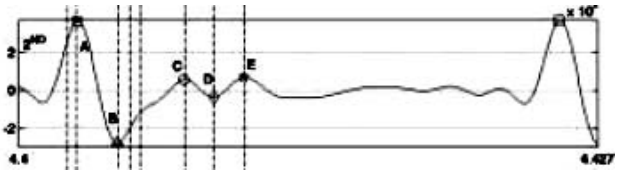


***Figura 5.** Máximos y mínimos de la segunda derivada de la señal FPG*

Con el análisis de la cuarta derivada se obtiene el índice de aumentación fotopletismográfico. Este índice de aumentación fotopletismográfico es un símil del índice de aumentación de la presión arterial. La metodología para obtener el índice de aumentación de presión es utilizando una técnica invasiva [7]. El método consiste en introducir un catéter en la aorta ascendente para medir la presión arterial. De la forma de onda de presión en la aorta ascendente, mostrada en la Figura 6 se define el índice de aumentación de presión, *IAP*, como

$$IAP = \frac{P_2 - P_1}{P_2 - P_0}$$

donde,
IAP = Indice de aumentación de la presión.
P_0 = Presión diastólica en la aorta ascendente.
P_1 = Presión de pico sistólica temprana en la aorta ascendente.
P_2 = Presión de pico sistólica tardía en la aorta ascendente.

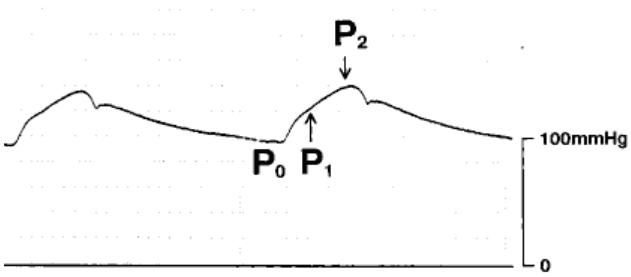


***Figura 6.** Gráfica de la onda de la presión aórtica ascendente*

Aplicando la cuarta derivada a la señal FPG se obtiene el índice de aumentación fotopletismográfico. Este índice se encuentra referenciado al primer cruce por cero de la cuarta derivada con el valor donde ocurre en la señal FPG original. La ecuación para encontrar el índice de aumentación fotopletismográfico es:

$$IAF = \frac{PT\max - Pi}{PT\max - PT\min}$$

En donde:
IAF = Índice de aumentación fotopletismográfico.
PTmax = Punto máximo de la señal FPG.
PTmin = Punto mínimo de la señal FPG.
Pi = Punto de la señal FPG en donde la cuarta derivada cruza por cero.
Un estudio clínico fue realizado con 38 personas, 19 voluntarios sanos y 19 pacientes que fueron diagnosticados previamente con alguna enfermedad cardiovascular (ateroesclerosis, hipertensión, diabetes mellitus).

3. Resultados

La secuencia de análisis de una señal FPG se presenta a continuación. La serie de señales FPG capturadas de un voluntario sano se muestra en la Figura 7.

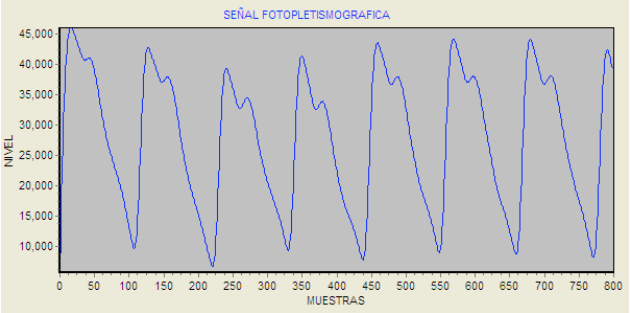


Figura 7. *Serie de señales FPG de un voluntario sano*

Se elige una señal FPG para su análisis. En la Figura 8 se muestra la señal FPG seleccionada de un voluntario sano.

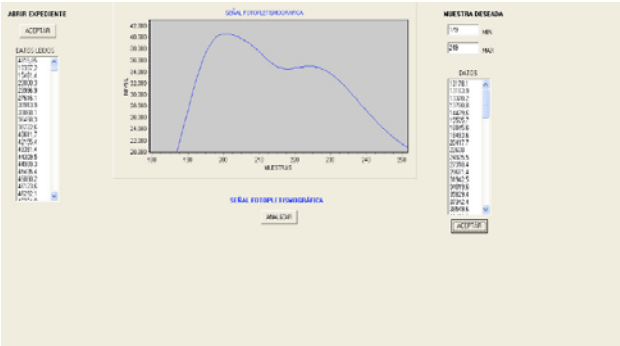


Figura 8. *Señal FPG seleccionada de un voluntario sano*

El análisis de la primera derivada de la señal FPG con los parámetros de altura del sujeto y el índice de rigidez se muestran en la Figura 9.

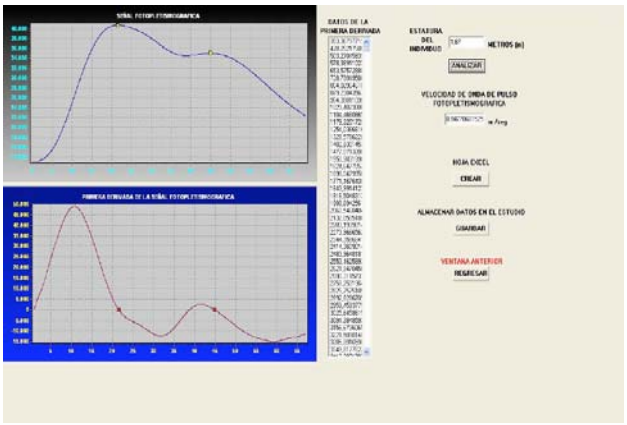


Figura 9. *Análisis de la primera derivada de la señal FPG*

La Figura 10 muestra el análisis de la segunda derivada de la señal FPG del voluntario sano con sus parámetros a, b, c, d, e y las relaciones de b/a, c/a, d/a y e/a.

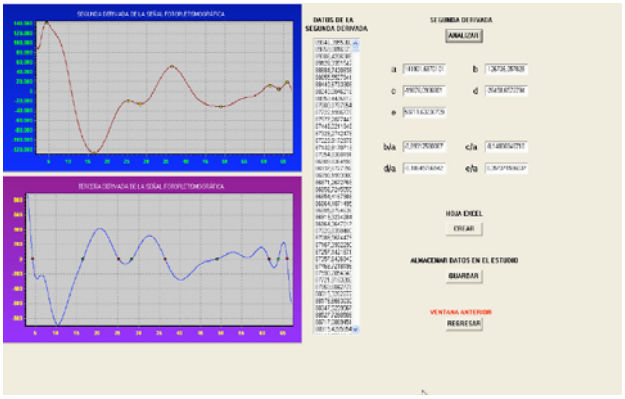


Figura 10. *Análisis de la segunda derivada de la señal FPG*

El índice de aumentación fotopletismográfico y el respectivo análisis de la cuarta derivada de la señal FPG de un voluntario sano se presenta en la Figura 11.

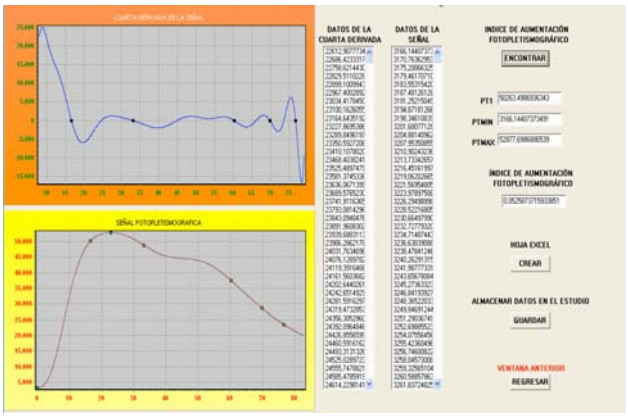


Figura 11. *Análisis de la cuarta derivada de la señal FPG*

De los estudios realizados a los 19 voluntarios sanos y 19 pacientes con enfermedades cardiovasculares se muestran los parámetros analizados, índice de rigidez (SI), b/a, c/a, d/a, e/a y el índice de aumentación fotopletismográfico en las Tablas 1 y 2 respectivamente.

	SI	b/a	c/a	d/a	e/a	IAF
1M	8.5470	-0.6705	-0.0672	-0.0934	0.1481	0.0123
2M	6.7307	-0.6532	-0.0293	-0.0595	0.2147	0.0315
3M	7.1633	-0.7735	-0.0546	-0.0572	0.1726	0.0094
4M	9.1651	-0.8528	-0.0476	-0.0943	0.1289	0.0107
5M	7.1809	-0.6322	-0.0218	-0.0346	0.1696	0.0419
6M	9.1578	-0.6139	-0.0622	-0.0698	0.0680	0.0725
7M	8.3591	-0.6731	-0.0670	-0.0740	0.2027	0.0126
8M	8.8367	-0.9493	-0.1448	-0.1918	0.3818	0.0108
9M	8.4280	-0.8029	-0.0135	-0.0510	0.1374	0.0331
10M	6.9567	-0.7535	-0.0244	-0.0530	0.1601	0.0254
11M	7.5449	-0.7618	-0.0365	-0.0373	0.3071	0.0143
12M	7.3428	-0.7635	-0.2902	-0.1896	0.2632	0.0179
13M	8.2269	-0.7451	-0.0281	-0.0732	0.1246	0.0226
14M	6.8698	-0.6399	-0.0326	-0.0082	0.1741	0.0321
15M	8.5075	-0.7949	-0.0245	-0.0606	0.1219	0.0100
16M	7.6915	-0.8542	-0.0308	-0.0526	0.1872	0.0085
17M	9.3614	-0.7634	-01074.	-01103.	0.1378	0.0473
18M	9.2111	-0.6402	-0.0775	-0.1455	0.1484	0.0083
19M	8.2014	-0.7409	-0.0252	-0.0890	0.1527	0.0070

Tabla1. *Resultados del análisis de la señal FPG para voluntarios sanos*

	SI	b/a	c/a	d/a	e/a	IAF
1F	12.2350	-0.6628	-0.0956	-0.3750	0.2696	0.1730
2F	11.5203	-0.3807	-0.0098	-0.2336	0.1481	0.4979
3F	12.1221	-0.4556	-0.0145	-0.240	0.0983	0.3694
4F	15.9359	-0.3183	-0.2428	-0.6488	0.0145	0.7459
5F	13.1944	-0.1202	-0.0366	-0.6882	0.0648	0.5915
6M	13.1823	-0.3452	-0.3056	-0.3458	0.0217	0.6318
7F	13.5112	-0.0667	-0.0736	-0.6176	0.0472	0.7314
8M	10.3954	-0.3145	-0.3099	-0.7920	0.2378	0.2849
9M	13.8518	-0.1635	-0.1554	-0.5661	0.0488	0.4476
10F	16.5424	-0.3594	-0.2882	-0.6072	0.0093	0.7348
11F	13.5809	-0.4593	-0.0330	-0.3861	0.1435	0.4804
12M	12.2836	-0.3124	-0.0978	-0.4732	0.0819	0.6566
13F	14.6153	-0.6132	-0.4512	-0.4781	0.0634	0.5604
14F	15.0360	-0.6313	-0.0401	-0.0700	0.0341	0.2861
15F	12.0222	-0.3036	-0.0891	-0.5738	0.0528	0.4333
16F	12.7498	-0.5229	-0.0594	-0.1257	0.0172	0.2879
17F	11.5141	-0.4250	-0.3226	-0.6655	0.0830	0.1928
18F	11.8559	-0.3504	-0.2962	-0.6595	0.1292	0.3321
19F	10.8573	-0.4060	-01319	-0.4105	0.1120	0.1925

Tabla 2*. Resultados del análisis de la señal FPG para pacientes con alguna enfermedad cardiovascular*

La distribución t de prueba de hipótesis entre los voluntarios sanos y los pacientes mostró una diferencia significativa entre los parámetros calculados: el índice de rigidez (8.089 vs 13.0, $p < 0.0001$), el índice de aumentación fotopletismográfico (0.0225 vs 0.4542, $p < 0.0001$), b/a (-0.739 vs -0.379, $p < 0.0001$), d/a (-0.081 vs -0.471, $p < 0.0001$), e/a (0.179 vs 0.066, $p < 0.0001$), y para c/a (-0.034 vs -0.144, $p < 0.005$).

.

4. Discusión

Se ha presentado los resultados del análisis de la señal FPG utilizando un analizador fotopletismográfico vascular computacional a través de la primera, segunda y cuarta derivada de la señal.

Como se pudo visualizar en los resultados existen diferencias significativas en los parámetros calculados: índice de rigidez, b/a, c/a, d/a, e/a e índice de aumentación fotopletismográfico entre voluntarios sanos y pacientes con alguna patología cardiovascular, mostrando que este análisis de la señal FPG puede servir como complemento al diagnóstico de enfermedades cardiovasculares.

El índice de aumentación fotopletismográfico se maneja como un parámetro análogo al índice de aumentación de la presión arterial, pero con una gran ventaja al utilizarse en forma no invasiva.

Referencias

[1] Hertzman AB. The blood supply of various skin areas as estimated by the photoelectric plethysmograph. Am J Physiol, 1938; 124:328-340.

[2] Challoner AV, Ramsey CA. A photoelectric plethysmography for the measurement of cutaneous blood flow. Phys. Med. Biol. 1974; 19: 317-328.

[3] Ando J, Kawarada A, Shibata M, Yamakoshi K, Kamiya A. Pressure volume relationships of finger arteries in healthy subjects and patients with coronary atherosclerosis measured non invasively by photoelectric plethysmography. Jpn Circ J, 1991; 55: 567-575.

[4] Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of age related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. Clinical Science, 2002; 103: 371-377.

[5] Takada H, Washino K, Harrel JS, Iwata H. Acceleration photoplethysmography to evaluate aging effect in cardiovascular system. Using new criteria of four wave patterns. Med Prog Technol, 1997; 21: 205-210 .

[6] Takazawa Kenji, Tanaka Nobuhiro, Fujita Masami, Matsuoka Osamu, Saiki Tokuyu, Aikawa Masaru, Tamura Sinobu, Ibukiyama Chiharu. Assessment of Vasoactive Agents and Vascular Aging by the Second Derivative of Photoplethysmogram Waveform Hypertension, 1998; 32:365-370.

[7] Kelly RP, Hayward CS, Avolio AP, O'Rourke MF. No invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. Circulation. 1989;80:1652-1659.

Velocidad de Onda de Pulso Braquial Tobillo como Indicador de Estado Arterial

R. Gonzalez Garza [1,2], O. Morales Gonzalez [2], J. Delgado Romero [2], JM. Padilla Hernandez [2], JM. Ferrero Loma-Osorio [1], J. Saiz Rodríguez [1]

[1]Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

[2] Departamento Ing. Electrónica, Instituto Tecnológico de Morelia, Morelia, México, rodogonzalez@ieee.org

Resumen

Un equipo automatizado de velocidad de onda de pulso braquial tobillo fue desarrollado utilizando el método pletismográfico basado en brazaletes de presión sanguinea. Un estudio clínico fue realizado para evaluar la utilidad de las mediciones de velocidad de onda de pulso braquial tobillo en 39 personas, 22 voluntarios sanos y 17 pacientes con enfermedades cardiovasculares diagnosticadas. Los resultados muestran que la velocidad de onda de pulso es un indicador en la validación del estado arterial y que las mediciones automatizadas utilizando los puntos de máxima derivada de la señal tienen mayor exactitud que las mediciones llevadas a cabo usando los puntos mínimos tanto en pacientes con alguna enfermedad cardiovascular como en voluntarios sanos.

1. Introducción

La velocidad de onda del pulso (VOP) es un índice de fácil determinación que permite conocer el estado de rigidez de una arteria en particular; la sangre expulsada en cada latido por el ventrículo izquierdo genera ondas de presión y flujo que son transmitidas hacia todo el árbol arterial [1]. La propagación de estas ondas de presión y de flujo, a través de un vaso sanguíneo, está gobernada por principios físicos. La velocidad con la que estas ondas se desplazan o velocidad de onda de pulso y los cambios que sufren en sus formas y amplitudes están determinados por la viscosidad sanguínea, la elasticidad de los vasos, la distribución de las ramificaciones y la diferencia de longitudes y distensibilidades a lo largo del sistema. Durante la sístole, la contracción del ventrículo izquierdo del miocardio y la eyección de sangre en la aorta ascendente dilatan agudamente la pared aórtica y se genera una onda de pulso que propaga a lo largo del árbol arterial a una velocidad finita, tal y como se muestra en la Figura 1.

La VOP es la velocidad de onda de pulso viajando entre dos sitios en el sistema arterial [2]. Involucra tomar lectura de dos sitios en forma simultánea, o en dos puntos diferentes tomando como punto fijo de referencia el ciclo cardiaco, usualmente la onda R del ECG. En la Figura 2 se muestra la propagación de la onda de pulso arterial al igual que los elementos que se emplean en el cálculo de la VOP. La VOP puede medirse en varios segmentos de la circulación arterial. Cuando se detecta la onda de pulso en dos sitios diferentes de manera simultánea en el árbol vascular, debido al tiempo de propagación de esta onda, es posible medir el tiempo transcurrido (Δt) entre la aparición de onda de pulso detectada en el sitio distal con respecto al sitio proximal, al igual que la distancia (Δx) que hay entre ambos sitios de registro [3].

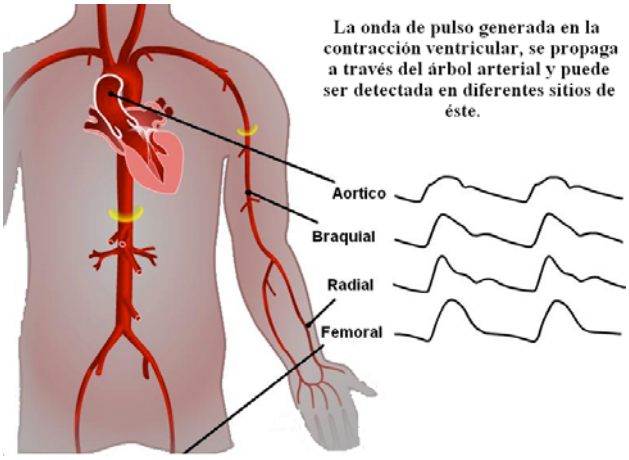


Figura1. *Propagación de la onda de pulso arterial*

Por definición se tiene que la velocidad es igual a distancia entre el tiempo, por lo tanto, la VOP se obtiene de la ecuación

$$VOP = \frac{\Delta x}{\Delta t} \qquad (1)$$

En donde el tiempo de tránsito (Δt), normalmente se obtiene del tiempo de tránsito de los puntos mínimos de las ondas de pulso registradas [4].

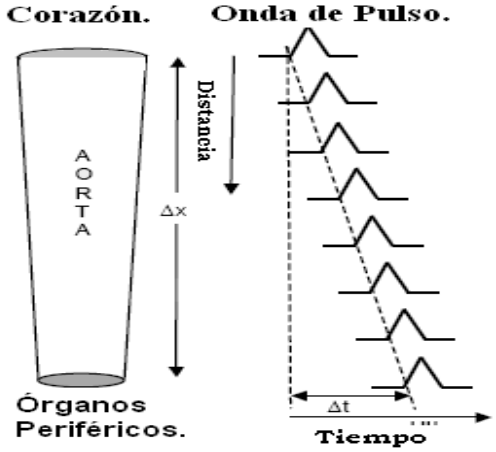


Figura 2. *Diagrama de propagación de la onda de pulso*

2. Métodos

Un equipo automatizado de velocidad de onda de pulso braquial tobillo fue desarrollado utilizando el método pletismográfico basado en brazaletes de presión sanguinea colocados en la arteria braquial del brazo y en la arteria tibial del tobillo, al igual que la detección de la actividad eléctrica del corazón mediante un ECG, con el objeto de medir los tiempos de tránsito entre la onda R del ECG y la llegada de la onda de presión entre los sitios brazo y tobillo [5]. En la Figura 3 se muestra el sistema.

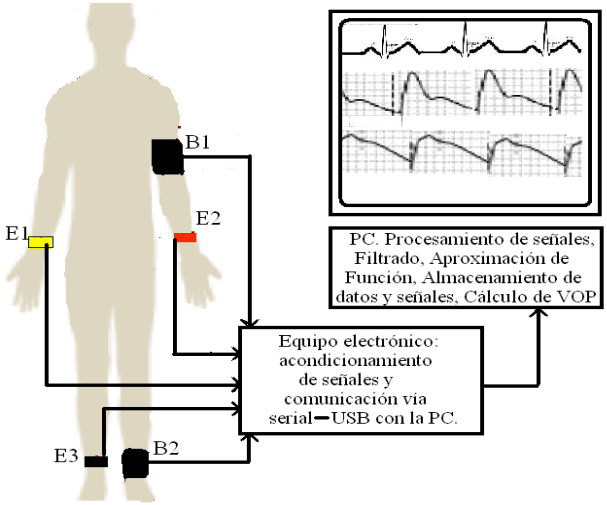


Figura 3*. Sistema implementado para medir la VOP*

Los brazaletes B1 y B2 son colocados en el brazo izquierdo y tobillo izquierdo, respectivamente, para la detección de la onda de pulso y los electrodos E1, E2 y E3 son colocados en las muñecas y tobillo derecho, como se muestra en la Figura 3, de tal forma que se realiza una medición de derivación I del ECG. Una vez detectadas las señales, éstas son acondicionadas, convertidas de forma analógica a digital y enviadas vía serial y recibidas en el puerto USB del ordenador por medio de un conector convertidor de serie a USB. Las formas de onda de las señales son visualizadas en el monitor del ordenador, almacenadas, filtradas y procesadas.

La etapa de acondicionamiento de señales, se divide en dos partes, debido a que se trabaja con dos diferentes tipos de señales, esto es: señales bioeléctricas (ECG) y señales de onda de pulso (brazo y tobillo).

Las señales bioeléctricas del corazón (ECG) en general, tienen un rango de amplitud comprendido entre 10 y 100 µV y la banda de frecuencias entre 0.1 y 100 Hz. La dificultad en la captación de estas señales es que no solo hay que amplificarlas a un nivel con el que se pueda procesarlas, también hay que eliminar todo el ruido e interferencias que se superponen y que la mayor parte de las veces tienen una amplitud bastante mayor que el de la propia señal que interesa medir. Además, el espectro de frecuencias del ruido se superpone con el de la señal. Por tanto, la señal adquirida se debe amplificar y filtrar para reducir al mínimo las interferencias. En la Figura 4 se muestra el diagrama a bloques de la etapa de acondicionamiento de la señal del ECG.

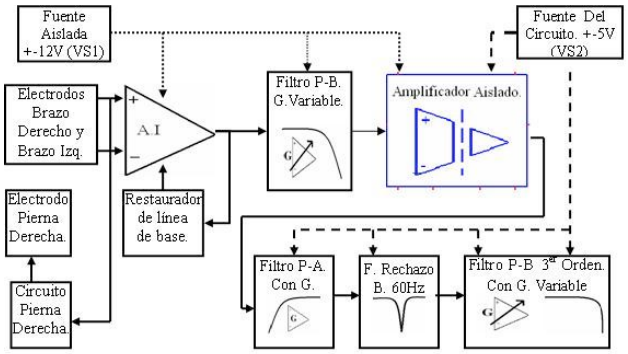


Figura 4*. Diagrama a bloques de la etapa de acondicionamiento de la señal del ECG*

En la figura 5 se muestra el diagrama a bloques empleado para acondicionar la señal eléctrica de los brazaletes de presión, correspondientes a las presiones sensadas en el brazo y en el tobillo. Cabe mencionar que la etapa de acondicionamiento de la señal de presión del brazo es igual a la del tobillo, debido a que se emplean transductores iguales y la única diferencia será una etapa de ganancia

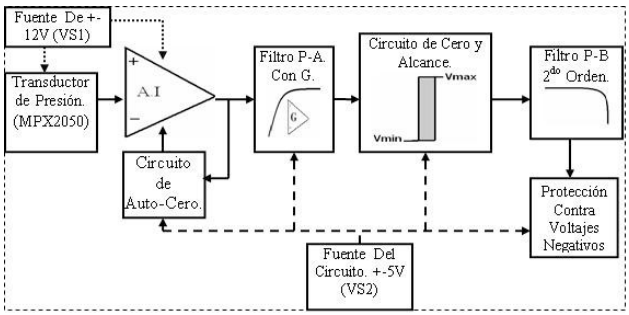


Figura 5*. . Diagrama a bloques de la etapa de acondicionamiento de la señal de onda de pulso*

La etapa de convertir la señal eléctrica de analógica a digital, se hace por medio del convertidor CAD del microprocesador 68HC908GP32, al igual que la comunicación vía serial a USB con el ordenador**.**

Las señales capturadas en el ordenador son analizadas a través de un programa desarrollado en lenguaje C++. Se procede a determinar los puntos de referencia empleados para medir los tiempos de tránsito que existen entre las señales a analizar. En este caso se fijan como puntos de referencia, los puntos máximos, mínimos y la máxima derivada ascendente de las señales de onda de pulso, y la detección del pico de la onda R del ECG. En la Figura 6 se muestran los puntos de referencia empleados en las señales de onda de pulso.

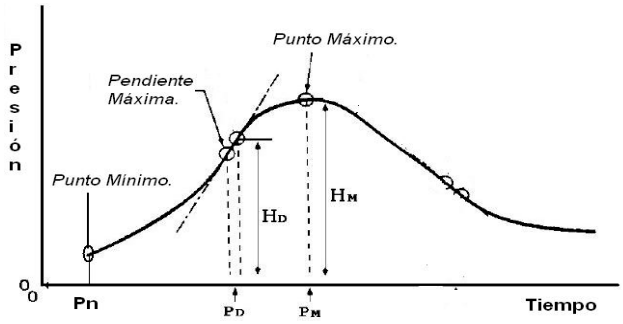


Figura 6. *Puntos de referencia empleados en las señales de onda de pulso*

En la figura 7 se muestra el punto de referencia empleado en la onda de ECG para medición de los tiempos de tránsito, se elige el punto máximo de la onda R del ECG, debido a que dicho punto corresponde a la máxima presión presente en el ventrículo izquierdo al momento que la sangre es eyectada sobre la aorta.

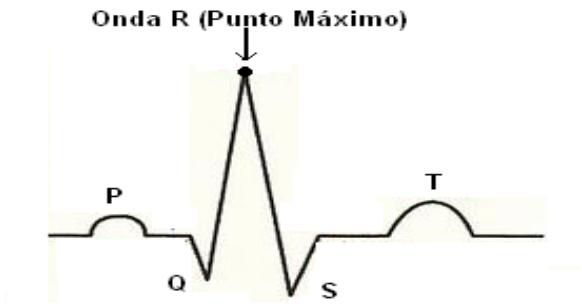


Figura7. *Punto de referencia empleado en la señal de ECG.*

Con los puntos de referencia de las señales capturadas se calcula el tiempo de tránsito entre señales (Δt). Para encontrar la distancia entre el brazo y el tobillo se emplea la ecuación 2 [6], determinada de acuerdo a la altura del sujeto y los datos antropomórficos de la población japonesa que es similar a la población latina.

$$dBT = dt\text{-}db \qquad (2)$$

Donde:

$$db = 0.2195(x) - 2.0734 \qquad (3)$$
$$dt = 0.8129(x) + 12.328 \qquad (4)$$

x= Estatura del paciente en centímetros.

Una vez calculada la distancia dBT, se aplica la ecuación (1) para obtener la velocidad de onda de pulso.

Un estudio clínico fue realizado para evaluar la utilidad de las mediciones de velocidad de onda de pulso braquial tobillo en 39 personas, 22 voluntarios sanos y 17 pacientes con enfermedades cardiovasculares diagnosticadas como hipertensión, ateroesclerosis o diabetes mellitus. Después de que los voluntarios sanos y los pacientes han reposado en posición supina al menos 5 minutos, se han realizado 8 mediciones de velocidad de onda de pulso braquial tobillo (cuatro para los puntos de máxima derivada de la señal y otros cuatro para los puntos mínimos de la señal) en cada sujeto, esto con el fin de comparar el tiempo de tránsito entre estos dos puntos de referencia.

3. Resultados

Para realizar el análisis de las señales previamente almacenadas en el ordenador, se procede a abrir archivos y se muestra la pantalla para análisis de señales, similar a la que se muestra para captura. En la Figura 8 se presenta la ventana que muestra las tres señales: ECG, y ondas de pulso en brazo y tobillo.

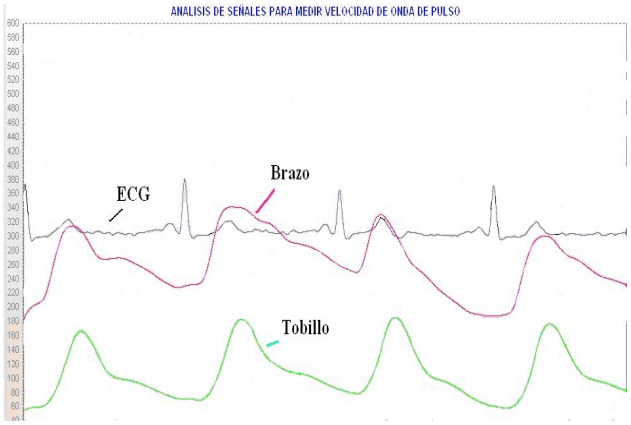


Figura 8. *Las señales de onda de pulso en brazo y tobillo y el ECG desplegadas en pantalla*

Los resultados que se muestran en la Figura 9, después del análisis de las señales, son los valores de VOP existentes entre los diferentes puntos de referencia de las señales de onda de pulso, esto es, entre mínimos, máximos y máximas pendientes, al igual que la VOP entre el máximo del ECG y los puntos máximos y puntos de máxima pendiente de las señales de presión.

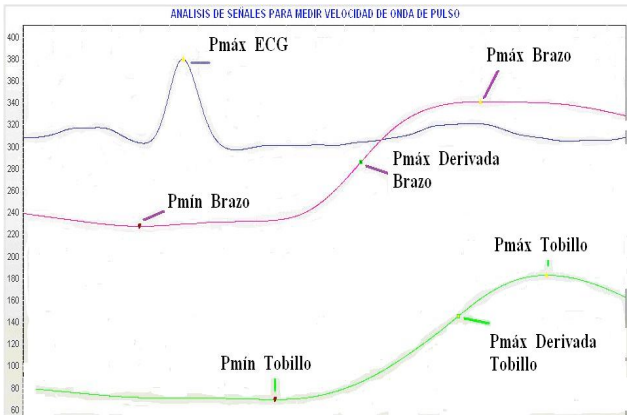


Figura 9. *Análisis de las señales de onda de pulso y ECG*

La velocidad de onda de pulso de los 22 voluntarios sanos y 17 pacientes con enfermedades cardiovasculares diagnosticadas como hipertensión, ateroesclerosis o diabetes mellitus se presentan en las Tablas 1 y 2.

Volun. sanos	Vel. m/s max.der	Vel. m/s mín.
1	**7.674**	**6,8480**
2	**7.237**	**7,5940**
3	**6.113**	**7,3600**
4	**7.641**	**8,5090**
5	**7.514**	**6,4920**
6	**7.683**	**7,2720**
7	**7.726**	**7,5130**
8	**7.746**	**8,0980**
9	**6.473**	**8,9630**
10	**7.487**	**9,8190**
11	**7.487**	**7,8890**
12	**7.131**	**8,4400**
13	**7.233**	**8,5780**
14	**7.566**	**9,4200**
15	**7.970**	**9,7710**
16	**7.377**	**7,2330**
17	**6.538**	**7,8180**
18	**6.689**	**7,6970**
19	**7.067**	**9,8570**
20	**6.433**	**7,1470**
21	**6.605**	**6,3090**
22	**6.146**	**9,1650**
Promedio	**7,1607**	**8.0815**
Desv.Est.	**0,5649**	**1.0713**
Varianza	**0.3191**	**1.1476**

Tabla 1*. VOP en voluntarios sanos*

Pacientes	Vel. m/s max.der.	Vel. m/s mín.
1	**15.235**	**19,7890**
2	**19.384**	**22,9210**
3	**14.232**	**18,6750**
4	**11.600**	**18,3430**
5	**21.562**	**28,1970**
6	**14.321**	**18,1190**
7	**20.152**	**28,4150**
8	**15.486**	**21,3040**
9	**17.936**	**24,8340**
10	**18.157**	**23,1430**
11	**16.545**	**17,4160**
12	**15.848**	**18,1600**
13	**10.753**	**12,3580**
14	**10.903**	**11,6250**
15	**11.634**	**13,9310**
16	**12.196**	**15,6040**
17	**10.578**	**17,2120**
Promedio	**15,0895**	**19,1792**
Desv.Est.	**3,5076**	**5,1238**
Varianza	**12.303**	**26,253**

Tabla 2*. VOP en pacientes*

Una distribución t de prueba de hipótesis de la velocidad de onda de pulso braquial tobillo fue realizada entre los voluntarios sanos y los pacientes, utilizando los puntos de la máxima derivada, presentando una diferencia significativa (7.16 vs 15.08 m/seg, $p< 0.0001$). Una segunda distribución t fue desarrollada utilizando los puntos mínimos de la señal y muestra también una diferencia significativa (8.08 vs 19.18 m/seg, $p< 0.0001$) No obstante, la varianza en las mediciones de pacientes utilizando los puntos mínimos de la señal fue más alta que la de puntos de máxima derivada (26.25 vs 12.3) y también para voluntarios sanos (1.14 vs 0.32), mostrando que se tiene una mayor exactitud en las mediciones llevadas a cabo en los puntos de referencia de máxima derivada.

4. Discusión

Se han presentado los resultados obtenidos con un equipo automatizado de velocidad de onda de pulso braquial tobillo utilizando el método pletismográfico basado en brazaletes de presión sanguinea colocados en la arteria braquial del brazo y en la arteria tibial del tobillo, mostrando que la VOP es un indicador en la validación del estado arterial.

Las mediciones automatizadas de la velocidad de onda de pulso braquial tobillo utilizando los puntos de máxima derivada de la señal muestran mayor exactitud que las mediciones llevadas a cabo usando los puntos mínimos tanto en pacientes con alguna enfermedad cardiovascular como en voluntarios sanos.

Referencias

[1] Bank AJ, Kaiser DR. Smooth muscle relaxation: effects on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity. Hypertension, 1998; 32:356-359.

[2] Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME. London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation, 1999; 99:2434-2439.

[3] Weber T, Auer J, O'Rourke MF, *et al*. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation, 2004; 109:184-189.

[4] London G, Blacher J, Pannier B, *et al*. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. Hypertension, 2001; 38:434-438

[5] Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hirayama Y. Brachial ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerosis vascular damage and cardiovascular risk. Hypertens. Res. 2003; 26: 615-622.

[6] Shiotani A, Motoyama M. Brachial-ankle Pulse Wave Velocity in Japanese University Students, Wakayama University. Internal Medicine, 2005; 44:1-6.

Estrategias para el aprendizaje progresivo de niños con parálisis cerebral a través de un vehículo robótico

R. Raya[1], R. Ceres[1], L. Calderón[1], T. González[2], A. Ruiz[2], A. Abellanas[1]

[1]Instituto de Automática Industrial, CSIC, Madrid, España, {rraya}@iai.csic.es
[2] ASPACE-Cantabria

Resumen

Este trabajo expone un proceso de aprendizaje progresivo para niños con parálisis cerebral (PC) empleando un vehículo robótico diseñado para ello. El vehículo es un medio lúdico para el desarrollo integral de las habilidades cognitivas y físicas así como de relación con el medio. A través de él, el niño interacciona con el entorno, pudiendo tomar decisiones en función de una determinada estimulación evocada. Dada la gran diversidad que comprende la PC, el vehículo es adaptable a la destreza del usuario ya que presenta distintas configuraciones y modos de funcionamiento. Se han creado una serie de ejercicios de distinto grado de dificultad diseñados con el fin de configurar un entrenamiento gradual. Se ha desarrollado además una herramienta de captura y análisis de los eventos en la conducción lo que permitirá crear funciones de evaluación objetiva del proceso de aprendizaje.

1. La parálisis cerebral.

La parálisis cerebral, en la que se centra este trabajo, describe un grupo de trastornos del desarrollo psicomotriz, que causan una limitación de la actividad de la persona, atribuida a problemas en el desarrollo cerebral del feto o del niño en sus primeros estadios. Los desórdenes psicomotrices de la parálisis cerebral están a menudo acompañados de problemas sensitivos, cognitivos, de comunicación y percepción, y en algunas ocasiones, de trastornos del comportamiento [1].

Concretamente, la parálisis cerebral puede clasificarse en las siguientes categorías:

- Parálisis cerebral espástica. Es la más común (alrededor del 75 por ciento) y es una condición en la cual se presenta exceso de tono muscular. Los movimientos son espasmódicos, especialmente en las extremidades y la espalda. Cuando ambas piernas están afectadas recibe el nombre de diaplejia espástica. Cuando sólo un lado del cuerpo se ve afectado se denomina hemiplejia espástica y, a menudo, el brazo se ve más afectado que la pierna. La más severa es la cuadriplejia espástica, en la que las cuatro extremidades y el tronco se ven afectados. Los sujetos que padecen cuadriplejia espástica también suelen sufrir de retraso mental y otros problemas.
- Parálisis cerebral atetoide (también llamada discinética). Cerca del 10 al 20 por ciento padece este tipo de parálisis cerebral. Puede afectar los movimientos del cuerpo entero y típicamente involucra movimientos lentos incontrolados con fluctuaciones del tono muscular, causando dificultades para la persona al tratar de sentarse erguida y al caminar. La persona presenta frecuentes movimientos involuntarios que enmascaran o interfieren con los movimientos normales del cuerpo. Se producen movimientos de contorsión de las extremidades, de la cara y la lengua, gestos, muecas y torpeza al hablar. Las afecciones en la audición son bastante comunes, más del 40 % en este grupo, que interfieren con el desarrollo del lenguaje.
- Parálisis cerebral atáxica. Aparece en el 5 ó 10 por ciento de los casos de parálisis cerebral. En este caso la persona presenta mal equilibrio corporal y una marcha insegura, así como dificultades en la coordinación y control de las manos y de los ojos. Por tanto, aparecen dificultades para realizar operaciones de cierta precisión como la escritura.
- Parálisis cerebral mixta. Es una combinación de las anteriores, es decir, el niño presenta tonos musculares altos y bajos, creando rigidez y movimientos involuntarios. Casi un 10 % de los casos de P.C. es de tipo mixto y un porcentaje reducido, un tipo especial de tensión muscular como distonía, hipertonía, rigidez y temblores.

La prevalencia de PC es de alrededor de 2 por mil recién nacidos vivos, siendo más alta en los países no industrializados. La PC puede producirse en fases del desarrollo siendo prenatales el 44 %, 19 % en el parto, 8 % perimatales, 5 % durante la niñez y el 24 % el resto, [2]. Asimismo, existen otras alteraciones afines a la PC, que son transtornos que, aún no teniendo pruebas diagnósticas de lesión cerebral, clínicamente se manifiestan con dificultades en el plano motor.

Para mejorar su calidad de vida, los niños con parálisis cerebral generalmente necesitan fisioterapia, terapia ocupacional o del habla para ayudarles a desarrollar habilidades como caminar, sentarse, tragar y usar las manos. Es fundamental que el niño se adapte a una rutina de actividades en las que esté incluida la sección de tratamiento fisioterapéutico específico, donde se emplean procedimien-

tos como masajes, movilizaciones pasivas, ejercicios activos asistidos o resistidos, patrones de facilitación, uso de elementos mecánicos para la estimulación, y una gran variedad de procederes específicos [3].

Por otra parte, existen numerosos estudios y experiencias que ponen de manifiesto el gran potencial que supone el uso del computador y las nuevas tecnologías en el proceso de aprendizaje e incluso el desarrollo de habilidades psicomotoras por lo que debe ser usado desde edades tempranas en las que el cerebro presenta una mayor plasticidad [4]. Efectivamente, gracias a esta neuroplasticidad (OMS-1982), las células del sistema nervioso presentan una capacidad para regenerarse anatómica y funcionalmente para reducir las alteraciones estructurales o fisiológicas, independientemente del origen patológico, ambiental o traumático de las mismas. La capacidad de reestructuración y adaptación del sistema nervioso central, aún de modo parcial, es mayor en las edades tempranas [5], pudiendo conseguir una cierta mejora funcional paulatina de las funciones cognitivas, motoras o sensoriales perdidas.

2. Vehículo robótico para niños con parálisis cerebral

El vehículo robótico PALMIBER (figura 1) es una herramienta lúdica para el desarrollo integral de niños con problemas neurológicos severos [6]. Como se mencionó anteriormente, estos niños además de sufrir limitaciones de movilidad severas, se ven afectados por alteraciones como reducido control motor de sus extremidades superiores, inestabilidad del tronco y, en algunos casos, deficit mental como consecuencia de una continuada inactividad. De esta forma, el vehículo propuesto, pretende motivar actitudes activas, donde el niño pueda decidir, seleccionar y ejecutar interaccionando con el entorno. Dada la diversidad de la parálisis cerebral, el vehículo es flexible y abierto, permitiendo adaptarse fácilmente a las diferentes patologías y niveles de destreza del usuario. Para ello, se han implementado diferentes modos de funcionamiento.

Figura 1. *El vehículo robótico PALMIBER*

El vehículo cuenta con dos interfaces, de usuario y educador. A través del primero, el niño puede conducir el vehículo. Es muy sencillo ya que sólo incorpora pulsadores de dirección iluminados (Avance, Retroceso, Izquierda y Derecha) y de paro. A través del interfaz del educador, se podrán configurar los distintos modos de funcionamiento.

En este trabajo se presenta la estrategia empleada por el vehículo para crear un procedimiento de aprendizaje progresivo de niños con parálisis cerebral. Asimismo, se presenta una herramienta de registro y análisis de eventos en la conducción, que permitirá la evaluación objetiva de los usuarios y la adaptación automática de niveles de conducción a la destreza del usuario.

3. Modos de funcionamiento y protocolo de experimentación

3.1. Modos de funcionamiento

En esta sección se exponen los modos de funcionamiento del vehículo, que han sido objeto de estudio y discusión con educadores y psicólogos. Los modos definen diferentes niveles de participación del niño, al que se le invita e induce a tomar parte activa de los procesos de desplazamiento, bien sea para alcanzar un objetivo o de evitar un obstáculo. La importancia radica en la realización de todo un conjunto de percepciones, decisiones y acciones que el niño debe hacer y planificar para llevar a cabo esas aparentes tareas simples con la motivación apuntada. Estos modos son los siguientes:

- Modo 1. Automático.
  El PALMIBER pasea al niño al mismo tiempo que detecta y evita los obstáculos del entorno sin intervención humana. No existe un objetivo de marcha determinado. Con este modo se pretende divertir al niño y familiarizarlo con el vehículo.
- Modo 2. Causa-efecto. El niño pone en marcha el PALMIBER con cualquier tecla del interfaz de usuario, y se detiene al cabo de un tiempo preestablecido o cuando encuentra un obstáculo. En cada parada, transcurrido un cierto tiempo, se emite el mensaje de voz: "Pulsa otra vez". Con este modo se pretende que el niño relacione su acción de pulsar con el efecto de movimiento que genera.
- Modo 3. Entrenamiento dirección. El niño pone en marcha el PALMIBER según la dirección que éste le sugiere iluminando el pulsador correspondiente. Cuando encuentra un obstáculo se detiene y vuelve a sugerir al niño la dirección iluminando el pulsador correspondiente y emitiendo el mensaje de voz: Pulsa otra vez. Si se acciona otro pulsador diferente al iluminado, el vehículo no se moverá. El PALMIBER sugiere la dirección en función de un chequeo previo de presencia de obstáculos alrededor de él. Con este modo se pretende que el niño relacione cada pulsador con su dirección correspondiente.
  Modo 3a. Los pulsadores sólo indicarán alternativamente adelante y atrás. Cada acción se realiza por un tiempo establecido.
  Modo 3b. Igual que el caso anterior pero sólo con los pulsadores izquierda y derecha.
  Con estos modos adicionales se trata de que el niño aprenda efectos binarios de direcciones opuestas como paso previo al movimiento completo en el plano.
- Modo 4. Decisión dirección. El niño pone en marcha

el vehículo sin que éste le sugiera ninguna dirección pero si se emite el mensaje de voz: Pulsa otra vez. En este modo se pretende que el niño tome la decisión de cual es la mejor dirección para salvar un obstáculo o dirigirse a un objetivo.
En todos estos modos descritos se evita el choque, sustituyéndolos por un sonido sugerente.

- Modo 5. Autónomo. La conducción está gobernada completamente por el niño. Los choques se llegan a producir y se magnifican con un sonido de choque disminuyendo previamente la velocidad.

Además de estos modos, existen otro conjunto de parámetros que pueden ser programados para dar mayor versatilidad a la conducción como son por ejemplo la velocidad o el tiempo de recuerdo de pulsación de tecla.

3.2. Protocolo de experimentación

Se distinguen cinco grados de destreza en los niños atendiendo a su edad y sobre todo al desarrollo de habilidades psicomotrices, cognitivas y de interacción en general con el medio. Estos grados establecidos se asociaron a los cinco modos de conducción del PALMIBER. El niño empieza con el nivel más sencillo pasando a los posteriores niveles según vayan superándolos. Para tener una medida objetiva en la evaluación, se han propuesto diversos ejercicios en cada uno de los modos (exceptuando en el modo automático, donde carece de sentido, ya que el niño no controla el vehículo).

- Ejercicio para Modo Causa-Efecto
  Se tratá de ir de A a B de forma que el vehículo se pare un par de veces. Se evalúa los tiempos de reacción atendiendo a las pulsaciones que debe hacer para reemprender la marcha en cada parada (figura 2).

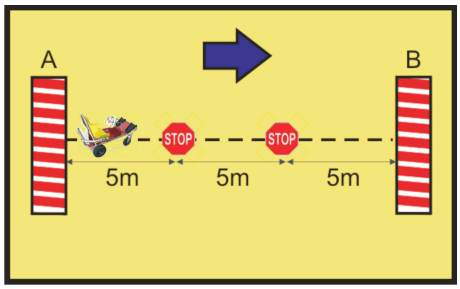


Figura 2. *Ejercicio para el modo Causa-Efecto*

- Ejercicio para Modo Entrenamiento Dirección
  Modo 3a. Los pulsadores sólo indicarán alternativamente adelante y atrás. Se trata de ir alternativamente de atrás adelante y viceversa cuatro veces. Se evaluarán los tiempos de reacción y los aciertos en las pulsaciones de las teclas indicadas por la consola.
  Modo 3b. Igual que el anterior pero sólo con los pulsadores adelante y atrás.
  Modo 3c. (libre) Los pulsadores indicarán cualquiera de las cuatro direcciones posibles. Se harán movimientos sucesivos según figura 3 de la posición A a la B, pulsando las teclas indicadas en cada momento. Se evaluarán los tiempos de reacción y los aciertos en las pulsaciones de las teclas indicadas.

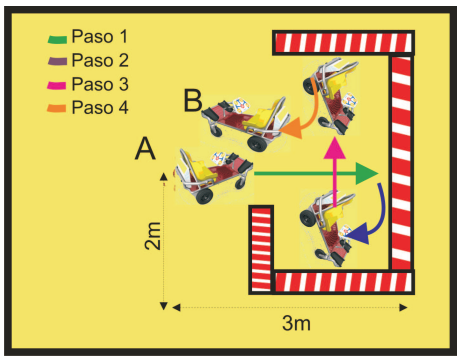


Figura 3. *Ejercicio para el modo Entrenamiento C*

- Ejercicio para Modo Decisión Dirección
  Se partirá del ejercicio del modo 3c aumentando ligeramente la complejidad y operando sin indicación de direcciones, siguiendo la trayectoria sugerida por marcas de referencia pintadas en el suelo. Se evalúan los tiempos de reacción, el número mínimo de maniobras, la calidad (uniformidad, suavidad, etc) de la trayectoria y la precisión del posicion final del vehículo (figura 4).

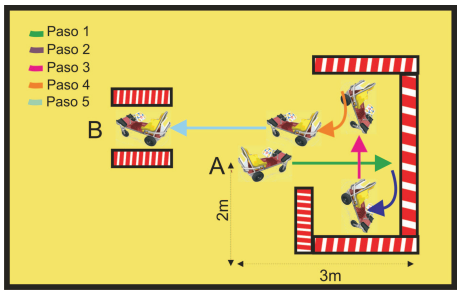


Figura 4. *Ejercicio para el Modo Decisión Dirección*

- Ejercicio para Modo Autónomo
  Se trata de seguir la trayectoria de un circuito con mayor dificultad, rodeado obstáculos y pasando por puertas, sin apenas asistencia del sistema. Se evaluarán los tiempos de reacción, el número mínimo de maniobras, la calidad (uniformidad, suavidad, etc.) de la trayectoria y la precisión de la posición final del vehículo (figura 5).

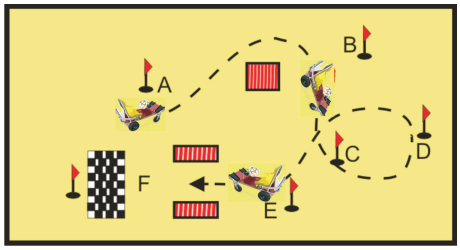


Figura 5. *Ejercicio para el Modo Autónomo*

Para la evaluación se registran automáticamente en el procesador interno del sistema los parámetros y eventos ligados a la caracterización del comportamiento, tales como modo de operación, trayectoria realizada, tiempos de reacción, accionamiento de pulsadores y mensajes de voz.

4. Validación y discusión

Las pruebas de validación se han realizado en ASPACE-CANTABRIA, de Santander, que es una organización de iniciativa social, sin fin de lucro, integrada por personas afectadas por Parálisis Cerebral y síndromes de similar etiología y/o evolución. Las pruebas se realizaron en las instalaciones del mencionado centro, con niños de edades de seis y siete años que cubrían un gran rango de capacidades cognitivas. Los ejercicios realizados comprendieron los diferentes modos, estableciendo pruebas directas de movimientos del vehículo y otras en las que se fijaban objetivos de mayor nivel, tal como el paso de puertas o el alcanzar puntos determinados de las salas (figura 6).

Los resultados, de acuerdo con los muy diferentes niveles cognitvos fueron muy distintos. Así hubieron niños que no pasaron del modo de causa-efecto mientras que en algún caso en la misma sesión se pasó al modo de conducción completa y libre, si bien con asistencia sensorial. Principalmente hay dos variables que intervienen en el proceso de aprendizaje, la capacidad cognitiva y la capacidad física. La primera condiciona la asimilación de conceptos espaciales y los tiempos de reacción ante determinados eventos. En este sentido cobran especial importancia los modos Causa-Efecto y Entrenamiento Dirección en modo binario. En el caso de la capacidad física (PC espástica por ejemplo), la conducción estímula movimientos musculares, muy importantes para este tipo de usuarios donde el estado en reposo suele ser excesivamente habitual. En estos casos, la configuración del vehículo alcanza los niveles máximos, empleándose el modo autónomo. Finalmente, es preciso hacer constar que en todos los casos se observó una gran satisfacción por el uso del vehículo por parte de los niños.

Figura 6. *Pruebas realizadas en ASPACE-Cantabria*

Los ejercicios realizados se han almacenado en el procesador central registrando los eventos y el tiempo en que ocurre cada uno de ellos para ser transferidos a un PC al finalizar el ejercicio. Los eventos registrados son trayectoria, pulsación de tecla, tiempo de reacción, tecla sugerida, detección de obstáculo,usuario y modo. Este conjunto de eventos permitirá reconstruir el ejercicio con el fin de crear una función de evaluación objetiva. Para ello se ha desarrollado una aplicación que almacena en una base de datos, todos los registros. Esta herramienta, de fácil uso, está destinada al personal educador, disponiendo de un menú de gestión y presentación de los datos adquiridos mediante diversas pantallas (figura 7).

5. Conclusiones

El sistema desarrollado representa una innovación en el proceso de aprendizaje progresivo de niños con PC

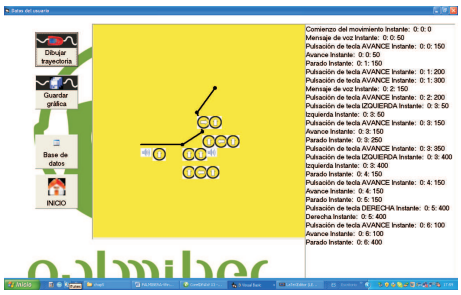


Figura 7. *Herramienta de captura y análisis de datos*

suponiendo una herramienta rehabilitadora y psicopedagógica. De acuerdo a la evaluación realizada por psicólogos y educadores especiales, el vehículo que se presenta supone una mejora significativa para niños con deficiencias físicas y neurológicas, como herramienta de asimilación de conceptos espaciales estáticos y dinámicos y de aumento de la coordinación neuromotora. Con todo ello se ha constatado que se pueden mejorar las habilidades del niño en su futuro, para abordar tareas de orden superior tales como acceso al ordenador, conducción de sillas de ruedas en ambientes abiertos, aumentando así las oportunidades de formación y mejorando su integración social y su autoestima.

Referencias

[1] Bax,M.C. Terminology and classification of cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, vol 11, 1964, pp 295-297.

[2] Muzaber,L., Schapira,I. Parálisis cerebral y el concepto Bobath de neurodesarrollo. *Hospital Materno Infantil Ramón Sardá*, vol 17, sup 2,1998.

[3] Albright,AL Spasticity and movement disorders in cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*, vol 11, 1996, pp s1-s4.

[4] Ceres,R. Tecnologías para la Percepción y la Movilidad en Parálisis Cerebral. *Actas del XIII Reunión Interdisciplinar sobre población de alto riesgo*, Madrid, 2003.

[5] Puyuelo,M., Ariba,J.A.Parálisis cerebral infantil. Aspectos comunicativos y psicopedagógicos. Orientaciones al profesorado y a la familia. Aljibe, 2000 (ISBN: 8495212471).

[6] Ceres,R., Pons,J.L., Calderón,L., Jiménez,A.R.,Azevedo,L. A robotic vehicle for disabled children.. *IEEE Engineering in medicine and biology magazine*, 2005, pp 55-63.

Interfaz basada en electrooculografía para control de dispositivos por personas discapacitadas

E. Iáñez Martínez[1], J.M. Azorín Poveda[1], E. Fernández Jover[2], J.M. Sabater Navarro[1], R. Morales Vidal[1]

[1] Virtual Reality and Robotics Lab, Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, España, eduardo.ianez@gmail.com, {jm.azorin, j.sabater}@umh.es, rmoralesvidal@hotmail.com

[2] Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, España, e.fernandez@umh.es

Resumen

En este artículo se describe una interfaz que permite a una persona controlar dispositivos a partir del movimiento de sus ojos. Para poder detectar el movimiento de los ojos se usa la técnica de electrooculografía (EOG), que se basa en medir la diferencia de potencial entre la cornea y la retina con la ayuda de unos electrodos que se sitúan alrededor de la zona ocular. A partir de las señales obtenidas por los electrodos, y realizando un procesado específico de las señales, es posible conocer hacia dónde ha mirado la persona, y convertir esta información a instrucciones del dispositivo a controlar. En el artículo se describen los resultados experimentales obtenidos al controlar un robot real utilizando la técnica de electrooculografía.

1. Motivación

En la actualidad existen numerosos sistemas de ayuda para personas con discapacidad, destinados a conseguir una mejor movilidad de la persona afectada o a facilitarles la interacción con dispositivos. Por ejemplo, para mejorar la movilidad existen sillas de ruedas automatizadas, prótesis robóticas para las extremidades [1] o exoesqueletos [2]. Por otra parte, para facilitar la interacción con dispositivos existen, por ejemplo, las interfaces cerebro-computador no invasivas (*BCI: Brain Computer Interface*), que permiten controlar desde dispositivos móviles hasta el cursor en el ordenador a partir de la actividad mental [3], o las interfaces basadas en los movimientos de los ojos, que permiten interaccionar con dispositivos utilizando el movimiento de los ojos.

Dentro de las interfaces basadas en los movimientos de los ojos existen diferentes alternativas para detectar el movimiento de los ojos. Una de estas alternativas es utilizar una cámara de vídeo dirigida a los ojos, y mediante un procesamiento adecuado detectar la posición de los ojos y obtener el movimiento de éstos. Estas interfaces son conocidas como interfaces de seguimiento ocular basadas en visión o *eye-tracking interfaces* [4]. Estas interfaces, sin embargo, presentan algunos inconvenientes. En primer lugar, es necesario tener una cámara situada a una determinada distancia y con visión de los ojos en todo momento, lo que no siempre es posible para determinadas tareas. Por otra parte, también tiene el inconveniente de que si no se tienen los ojos completamente abiertos, así como si no se dispone de una adecuada iluminación, se dificultará la detección de los ojos y, por lo tanto, el funcionamiento no será el adecuado.

En el presente artículo se plantea utilizar la electrooculografía como una forma diferente de detectar el movimiento de los ojos. La electrooculografía se basa en detectar el movimiento de los ojos midiendo mediante electrodos la diferencia de potencial entre la cornea y la retina. La electrooculografía presenta ciertas ventajas frente a las interfaces basadas en visión. En primer lugar, mediante esta técnica se puede trabajar con cualquier cantidad de luz, únicamente se requerirá una recalibración de los umbrales de detección. Por otra parte, el no tener los ojos completamente abiertos no influye en la detección del movimiento.

En este artículo se describe una interfaz basada en electrooculografía que permitirá a personas con un alto grado de discapacidad controlar dispositivos. En el artículo se muestran los resultados experimentales obtenidos al controlar un brazo robot mediante la interfaz basada en electrooculografía. El artículo se estructura del siguiente modo. En la sección 2 se describe la técnica de electrooculografía. La interfaz basada en electrooculografía es detallada en la sección 3. En la sección 4 se muestran los resultados experimentales. Por último, las conclusiones del artículo se resumen en la sección 5.

2. Electrooculografía

La electrooculografía es una técnica que permite detectar movimientos oculares a partir de la diferencia de potencial entre la cornea y la retina [5]. En condiciones normales la retina tiene un potencial bioeléctrico de carácter negativo respecto a la córnea. Por ello, los giros del globo ocular provocan cambios en la dirección del vector correspondiente a este dipolo eléctrico, ver Figura 1. La electrooculografía se basa precisamente en el registro neurofisiológico de dichos cambios.

En condiciones habituales existe una diferencia de potencial de aproximadamente de 0.05 a 3.5 mV, con un rango de frecuencia entre DC y 100Hz entre la córnea y la membrana de Bruch situada en la parte posterior del ojo

[6]. Esta variación de potencial se considera casi proporcional al desplazamiento del ojo hasta un ángulo de ±50º horizontal y de ±30º en vertical [7].

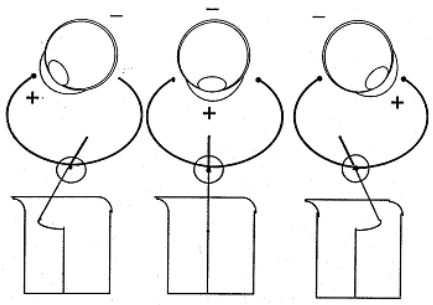


Figura 1. *Dipolo ocular*

El origen de esta diferencia se encuentra en el epitelio pigmentario de la retina y permite considerar la presencia de un dipolo, el cual puede ser representado por un vector cuyo brazo coincide con el eje anteroposterior del globo ocular, donde la córnea corresponde al extremo positivo y la retina al extremo negativo de dicho dipolo.

Al medir el potencial producido por un dipolo, la magnitud (voltaje) y polaridad del potencial registrado dependerán, en gran medida, de la angulación del dipolo con respecto a los electrodos pertenecientes a dichos sistemas de registro.

Para poder registrar dichos cambios se requiere colocar unos electrodos sobre la piel cerca de los ojos, ver Figura 2. Para medir el desplazamiento vertical se situarán dos electrodos, uno sobre un ojo y otro bajo el mismo, conectándolos a posteriori de forma diferencial (electrodos 4 y 5); y para medir el desplazamiento horizontal se sitúan dos electrodos, uno a la derecha de un ojo y otro a la izquierda del otro ojo (electrodos 2 y 3); como referencia, la tierra es situada en la frente (electrodo 2).

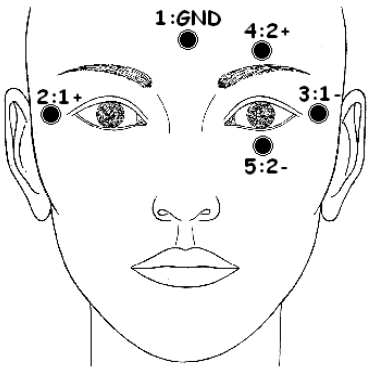


Figura 2. *Posición de los electrodos en la cara*

3. Interfaz basada en electrooculografía

La interfaz basada en electrooculografía se compone de un sistema de adquisición de señales EOG y de un sistema de muestreo y digitalización de las señales.

3.1. Sistema de adquisición EOG

El sistema de adquisición EOG está compuesto por los electrodos que recogerán las señales y el dispositivo Nicolet Viking IV D, encargado de la amplificación y el filtrado de las señales, ver Figura 3. Se utilizan electrodos de cloruro de plata y un gel conductor para mejorar la calidad de la señal reduciendo la impedancia de la piel. El dispositivo Nicolet Viking IV D dispone de 4 amplificadores y dos filtros paso alto y paso bajo (ambos 12 dB/década), seleccionables a distintas frecuencias. Los filtros que han sido seleccionados son: filtro paso-alto de 0.2 Hz y filtro paso-bajo de 30 Hz. El dispositivo proporciona las señales de salida mediante cable coaxial, uno por canal. La ganancia seleccionada para recoger las señales es de 4000. El dispositivo también permite medir la impedancia de los electrodos. Hay que tener en cuenta al colocarlos que la impedancia medida debe ser menor de 100KΩ, a ser posible menor de 50KΩ, para así obtener una calidad aceptable de señal.

Para adquirir la señal en el computador se utiliza una tarjeta de adquisición de National Instruments NI PCI-6023E. Esta tarjeta muestrea y digitaliza la señal proveniente de los amplificadores. Para conectar la salida en cable coaxial de los amplificadores a la tarjeta PCI-6023E se utiliza el bloque conector BNC-2110, que dispone de 8 canales analógicos con conexión coaxial, y un cable SH68-68-EP, que une dicho bloque con la tarjeta ubicada en el ordenador. Se utilizan 2 de las 16 entradas analógicas del modelo PCI-6023E, muestreando cada canal a 10 Hz.

Figura 3. *Interfaz EOG*

3.2. Sistema de control EOG

En la Figura 4 se muestra el sistema de control que permite a partir de la señal EOG detectar el movimiento realizado en el ojo y generar el comando correspondiente para el dispositivo. En la parte izquierda de la figura se muestra cada uno de los procesamientos que se realiza sobre la señal EOG para detectar el movimiento realizado por el ojo. La parte derecha de la figura muestra un ejemplo de evolución de la señal EOG conforme se va procesando.

El procesamiento que se realiza sobre la señal EOG para determinar el movimiento efectuado del ojo es el siguiente:

- En primer lugar se adquieren las señales EOG de la tarjeta NI. Para ello se utiliza el *Data Acquisition Toolbox* de Matlab.
- A continuación se calcula la media móvil para eliminar ruido y tener una señal más limpia.
- Seguidamente se realiza la derivada, ya que como se observa en las señales, cuando la persona mira en una dirección la señal cambia bruscamente. Este cambio rápido seguido de una caída suave es detectable mediante la derivada obteniendo un valor alto en el instante en que se produjo.
- Finalmente se comprueba si el cambio ha sido positivo o negativo para saber la dirección a la que se ha mirado.

Hay que indicar que en el procesamiento se utiliza un umbral para diferenciar el movimiento del ojo en una dirección del ruido y/o de haber mantenido la mirada fija.

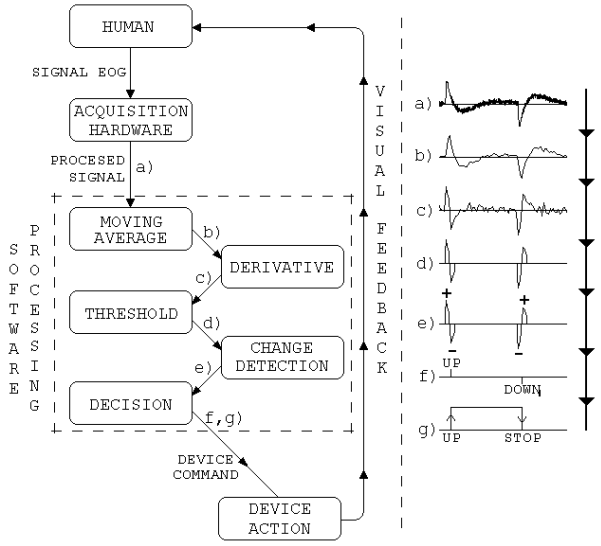


Figura 4. *Fases de procesamiento de la seña (izquierda) y evolución de una señal de entrada (derecha)*

4. Pruebas experimentales

Se ha utilizado la interfaz basada en electrooculografía para controlar un brazo robot FANUC de 6 GDL a partir del movimiento ocular. Para generar el comando de control del robot a partir de la dirección de la mirada detectada se ha utilizado la máquina de estados que se muestra en la Figura 5. La máquina de estados indica el movimiento comandado al robot en función del movimiento ocular realizado por la persona.

El robot puede ser controlado utilizando coordenadas esféricas o rectangulares:

- Cuando se utilizan coordenadas esféricas, el movimiento del ojo controla incrementos o decrementos de 5º del primer eje del robot (movimientos izquierda y derecha) y del tercer eje del robot (movimientos arriba y abajo).
- Por otra parte, cuando se utilizan coordenadas rectangulares, el movimiento del ojo controla incrementos o decrementos de 25mm del extremo final del robot en el plazo YZ.

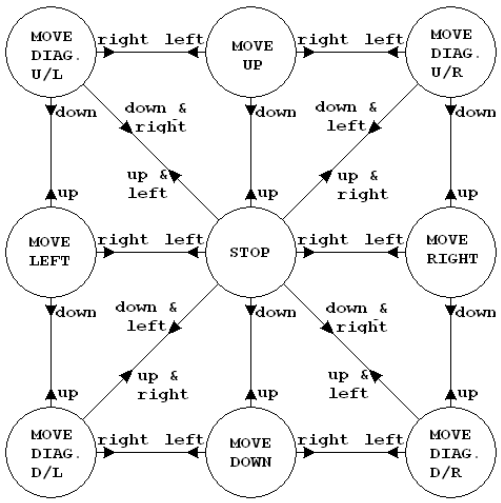


Figura 5. *Máquina de estados para el control del robot FANUC en función del movimiento detectado*

El robot es controlado del siguiente modo. Mientras la persona mira en una dirección, el robot se mueve constantemente en esa dirección hasta que la persona restaura su vista hacia el centro, tal como se indica en la máquina de estados de la Figura 5.

En la Figura 6 se muestra una secuencia imágenes de una de las pruebas experimentales. En la figura se puede observar el movimiento de los ojos y del robot, así como la señal EOG de cada canal y el movimiento detectado después del procesamiento.

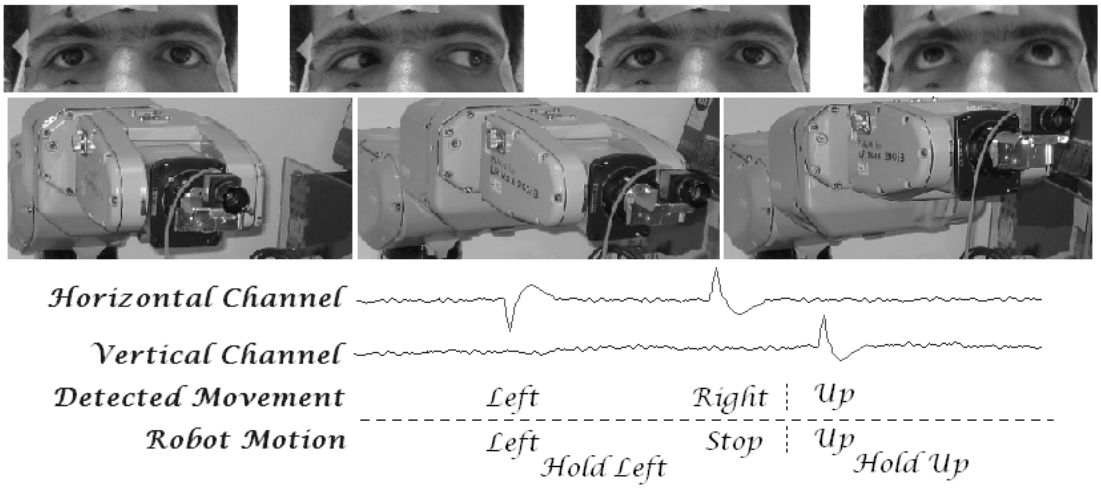


Figura 6. *Secuencia de imágenes de una prueba experimental*

5. Conclusiones

En este artículo se ha presentado una interfaz que permitirá a personas con alto grado de discapacidad controlar dispositivos mediante la técnica de electrooculografía. Aunque en el artículo se han mostrado los resultados experimentales obtenidos al controlar un robot, la técnica puede ser utiliza para controlar diferentes dispositivos.

Como futuro trabajo, se plantea como objetivo que la interfaz no detecte únicamente hacia donde ha mirado la persona, sino que también detecte qué grado ha mirado. Es decir, que la interfaz pueda cuantificar cuanto se ha mirado hacia un lado. De esta forma, esta información se podría utilizar para controlar un parámetro adicional del dispositivo. Por ejemplo, en el caso del robot, esta información se podría emplear para controlar la velocidad del movimiento.

Referencias

[1] Jeong Y, Lee D, Kim K, Park J. A Wearable Robotic Arm with High Force-Reflection Capability. *2000 IEEE International Workshop on Robot and Human Interactive Communication*, Osaka, Japan.

[2] Sankai Y. Leading Edge of Cybernics: Robot Suit HAL. *SICE-ICASE, 2006. International Joint Conference*, pp 1-2.

[3] Millán JR, Renkensb F, Mouriñoc J, Gerstnerb W. Brain-actuated interaction. *Artificial Intelligence*, vol 159, issues 1-2, 2004, pp 241-259.

[4] Hutchinson TE, White KP Jr, Martin WN, Reichert KC, Frey LA. Human-computer interaction using eye-gaze input. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, vol 19, 1989, pp 1527-1534.

[5] Nicolau MC, Burcet J, Rial RV. Manual de técnicas en Electrofisiología clínica. Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España, 1995, page 215.

[6] Barea R, Boquete L, Mazo M, López E. Wheelchair Guidance Strategies Using EOG. *Journal of Intelligent and Robotic Systems*, July 2002, pp 279 - 299.

[7] Yingxi C, Newman WS. A human-robot interface based on electrooculography. *Proceedings of the 2004 IEEE International Conference on Robotics and Automation*, vol 1, 2004, pp 243 – 248.

El magnetómetro por gradiente alternante de campo: una nueva herramienta para la caracterización de nanopartículas magnéticas en biofluidos y tejidos biológicos

V. Ferro Llanos[1,2,4], J.J. Serrano Olmedo[1,2,4], C. Maestú Unturbe[1,2,4], C. Sánchez López de Pablo[1,2,4], M.C. Maicas Ramos[3,4], C. Aroca Hernández-Ros[3,4], M.M. Sanz Lluch[3,4], F. del Pozo Guerrero[1,2,4]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT), Centro de Tecnología Biomédica (CTB), Universidad Politécnica de Madrid (UPM), Madrid, España, {vferro, cmaestu, csanchez ,fpozo}@gbt.tfo.upm.es, jjserran@etsit.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España

[3] Instituto de Sistemas Optoelectrónicos y Microtecnología (ISOM-GDM), UPM, Madrid, España, {maicas, caroca}@fis.upm.es, mmsanz@die.upm.es

[4] Programa MADR.IB-CM de Biociencias de la Comunidad de Madrid

Resumen

Las aplicaciones que ofrecen las nanopartículas magnéticas basadas en sus interacciones con los campos magnéticos estáticos o variantes en el tiempo, son uno de los principales y más prometedores focos de investigación biomédica en la actualidad. La caracterización magnética de las partículas y de su comportamiento en el interior de materiales biológicos es un aspecto susceptible de numerosas mejoras, siendo además uno de los pasos preliminares fundamentales a la realización de cualquiera de los experimentos que las empleen. En este artículo se presenta una nueva herramienta que facilitará esta tarea, además de presentar futuras líneas de acción que ofrecerán nuevas posibilidades en el mundo de la nanobioingeniería, partiendo de una breve introducción teórica en la que se presentarán los principios físicos que se encuentran en la base de las aplicaciones biomédicas de las nanopartículas.

1. Introducción

Las nanopartículas magnéticas ofrecen en la actualidad unas posibilidades altamente atractivas en el campo de la biomedicina, algunas de las cuales ya han demostrado su utilidad *in-vivo* tanto sobre animales como sobre pacientes humanos [1]. Aplicaciones como contraste para imagen por resonancia magnética ya son corrientes y se están llevando a cabo ensayos clínicos para aplicaciones antitumorales por hipertermia.

Con independencia de la complejidad estructural que las nanopartículas magnéticas puedan llegar a tener en función de su aplicación, su carácter magnético es el hecho distintivo que permite actuar sobre ellas desde el exterior. Por tanto, resulta imprescindible la caracterización de sus propiedades magnéticas a lo largo de su proceso de producción y luego en diversos momentos durante la experimentación para desarrollar las aplicaciones biomédicas. Es en este punto en el que el reciente magnetómetro de gradiente de campo alterno (AGFM) *MicroMag Model 2900 AGM System*® [2] de Princeton Measurements Corporation sobresale por sus prestaciones sobre otros sistemas en principio análogos. Destaca su posible utilización sobre tejidos biológicos, ya sea en muestras en las que también están presentes nanopartículas o midiendo elementos magnéticos que podemos encontrar naturalmente como el hierro de las moléculas de hemoglobina o los magnetosomas presentes en el citoplasma de ciertas bacterias.

Figura 1. *MicroMag Model 2900 AGM System*

Antes de presentar las características del magnetómetro, se realizará un repaso a los principios físicos que rigen el comportamiento de toda partícula magnética y de los AGFM, lo que permitirá entender mejor cómo se comportan las nanopartículas y por lo tanto, comprender el porqué de la elección de este dispositivo y las ventajas que presenta para la caracterización de éstas. Finalmente, se incluirán algunos de los resultados preliminares obtenidos tras medidas sobre muestras sólidas y sobre muestras de glioblastomas humanos con nanopartículas infundidas. El objetivo de este artículo es justificar la utilidad del sistema *MicroMag Model 2900*®, parte de la Plataforma de síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas del CIBER-BBN [3], para llevar a cabo esta caracterización y realizar medidas sobre muestras de tejidos biológicos.

2. Principios físicos [4]

Cuando un material es sometido a un campo magnético de intensidad **H**, su respuesta es la *inducción magnética* **B**, y ambas se relacionan a través del parámetro *permeabilidad*

del medio μ y de la magnetización del medio **M** de la forma:

$$\boldsymbol{B} = \mu(\boldsymbol{H}+\boldsymbol{M}) ,$$

donde **M** se define a su vez como el *momento magnético* **m** por unidad de volumen de un sólido:

$$\boldsymbol{M} = \boldsymbol{m} / V$$

Todo material presenta cierto comportamiento magnético, dependiente de su estructura atómica y su temperatura entre otros aspectos, pero comúnmente sólo se denominan medios magnéticos aquellos que presentan una magnetización M más notable. Se conoce como *susceptibilidad magnética* al grado de magnetización que presenta un material cuando se encuentra sometido a la influencia de un campo magnético **H**:

$$\boldsymbol{M} = \chi \boldsymbol{H} ,$$

donde χ es la *susceptibilidad magnética volumétrica,* parámetro que puede medirse directamente con el AGFM. Esta expresión incorpora un hecho de gran importancia para la magnetometría: el momento medido es lineal respecto de sus componentes. Es decir, las distintas estructuras materiales presentes en una muestra contribuyen de forma independiente sumando sus efectos a la medida.

Hay ciertos materiales que son capaces de mostrar un comportamiento magnético espontáneo mucho mayores que el resto en ausencia de excitación. Como su susceptibilidad depende de **H,** la aparente relación lineal anterior entre el campo magnético y la magnetización se convierte en realidad en una forma sigmoidea muy característica, apareciendo histéresis en algunos casos si se mide **M** haciendo recorrer a **H** un cierto margen en los dos sentidos.

Los así denominados ciclos de histéresis variarán su forma para un mismo material magnético según el tamaño de las partículas. El caso de tamaños muy pequeños (de decenas de nanómetros o incluso menor, rangos entre los que se encuentran muchas de las nanopartículas magnéticas), es especialmente relevante porque presenta el fenómeno de superparamagnetismo. Presenta características del ferromagnetismo clásico (gráfica sigmoidea) y del paramagnetismo (aumenta **M** según aumenta **H**).

La principal ventaja de los AGFM (o AGM) frente a otro tipo de magnetómetros, como los de muestra vibrante (VSM), es su alta sensibilidad, lo que ha permitido que tengan una gran aceptación hoy en día en la realización de medidas magnéticas. A cambio, se ha de ser mucho más cuidadoso en el proceso de medición.

En un AGFM, la muestra suele colocarse en un portamuestras que contiene un transductor piezoeléctrico que oscila cuando se ha sometido al elemento que se desea caracterizar a un campo magnético alterno superpuesto al campo magnético continuo de un electroimán. Debido a esta configuración, el ruido de base que tienen es mucho menor que el de otros magnetómetros, lo que convierte al AGM en el dispositivo idóneo para la medición de muestras con nanopartículas, debido al bajo nivel de señal que presentan algunas de ellas.

3. Caracterización de las nanopartículas magnéticas

En el caso de estas nanopartículas es preciso conocer las propiedades magnéticas de las muestras biológicas en que van a ser introducidas las nanopartículas y del conjunto de ambas, que es justo lo que nos permite realizar el magnetómetro que presentamos. Substrayendo las primeras de las segundas, se puede conocer la contribución al magnetismo del tejido por parte de las nanopartículas introducidas artificialmente en él. El conocimiento de esta contribución es de utilidad, en general, para correlar los resultados experimentales de los ensayos de aplicaciones biomédicas de las nanopartículas con la presencia de tipos concretos de nanopartículas por composición, forma, etc. Citaremos a continuación ejemplos de aplicaciones para señalar las posibilidades de este dispositivo.

3.1. Selección del tiempo de medida para distribución guiada de fármacos con nanopartículas

Debido al tamaño de las nanopartículas, es fácil suponer que la mayor parte de ellas presentarán un comportamiento superparamagnético. Como se ha demostrado a lo largo de los años [5], el superparamagnetismo está basado en una ley de activación del *tiempo de relajación* τ de la magnetización neta de la partícula, que depende de la temperatura y una barrera energética que indica qué energía debe superarse para que el momento se invierta. Si bien es cierto que la temperatura es muy importante (y más en partículas pequeñas en las que la barrera energética es del mismo orden que la temperatura ambiente), es igual de relevante el tiempo de medida τ_m de la técnica experimental usada:

- Si $\tau << \tau_m$, la inversión es tan rápida respecto al tiempo de medida que en ausencia de campo **H** externo la media temporal del momento neto de las partículas es cero, por lo que las partículas aparentan ser paramagnéticas.
- Si $\tau >> \tau_m$, el tiempo de medida es tan pequeño que la inversión no se aprecia, por lo que el comportamiento observado es cuasi-estático.

Imaginemos una aplicación biomédica como la distribución de medicamentos mediante una terapia de guiado electromagnético en la que un componente citotóxico se une a una nanopartícula portadora mediante una cubierta biocompatible. El complejo medicamento-portador suele formar un ferrofluido que se inyecta en el torrente sanguíneo. Como en la sangre encontramos partículas que tienen una respuesta paramagnética (como la ya mencionada hemoglobina) y diamagnética (susceptibilidad negativa, aunque pequeña, de ciertas proteínas que se encuentran en el interior de los vasos sanguíneos compuestas de carbono, nitrógeno y oxígeno), es muy importante haber caracterizado antes la respuesta magnética de la sangre. Así, hay que escoger un tiempo de medida τ_m correcto al medir las nanopartículas, para que no se confunda el paramagnetismo de éstas últimas

con el de las partículas sanguíneas (pese a que la respuesta de las partículas externas siempre es mayor que la de las sanguíneas); también para predecir el comportamiento de todos los elementos ante campos externos de alto gradiente que se encargan de concentrar las nanopartículas en ciertas zonas (sólo nos interesa concentrar el ferrofluido). Gracias a las especificaciones de *MicroMag Model 2900*®, con una rapidez de medida de hasta 100ms por punto, podríamos encontrar el τ_m adecuado para caracterizar no sólo las nanopartículas sino también el complejo en el interior del torrente sanguíneo, lo que no se podría conseguir con otros magnetómetros actuales.

3.2. Caracterización de uniones en etiquetado de células y separación magnética

Otra aplicación de interés biomédico es el etiquetado de células y separación magnética, que ya se usa de manera habitual en muchos laboratorios para separar células tumorosas de la sangre [6], etiquetar células sanguíneas de la serie roja [7] o detectar parásitos de malaria en muestras [8]. En este caso las nanopartículas tienen que estar recubiertas de moléculas bioespecíficas que permitirán la unión con la célula o molécula diana. Midiendo muestras en las que se hayan producido estas uniones, podemos estudiar las propiedades de las hibridaciones, lo que es muy importante para el segundo paso de este tipo de aplicaciones, puesto que para la separación se suelen emplear regiones con alto gradiente de campo magnético y queremos que las ligaduras se mantengan para que en dicha zona se concentren los complejos nanopartícula-células diana y no se rompan, lo que sólo acumularía nanopartículas.

Se ha demostrado la utilidad de diagramas FORC (*First order reversal curve*) para caracterizar interacciones en sistemas de partículas magnéticas pequeñas [9] u otras aplicaciones similares [10], siendo de igual utilidad en este caso y permitiendo el AGM mencionado realizar medidas de gran precisión en este sentido.

Además, en este tipo de experimentos suele ser muy útil que el tamaño de las partículas sea muy pequeño para reducir la probabilidad de que el material magnético interfiera demasiado con futuras medidas sobre las células separadas. Por lo tanto, las ventajas que se presentaron en la subsección anterior sobre el tiempo de medida siguen siendo vigentes en estas aplicaciones.

3.3. Modularidad en otras aplicaciones biomédicas

Otra de las ventajas que presenta el dispositivo que presentamos es que dispone de los recursos suficientes para cambiar las características de los experimentos a realizar, obteniéndose así nuevos datos en nuestras investigaciones.

El ejemplo más intuitivo que podemos mencionar es el uso de nanopartículas en experimentos de hipertermia. Como mencionan distintos autores [11], la frecuencia y la potencia del campo magnético usado para generar el calentamiento está limitado por la respuesta fisiológica a campos magnéticos de alta frecuencia. Se suele concretar que el rango apropiado de frecuencias y amplitudes que se pueden utilizar en estas aplicaciones ronda los 0,05-1,2 MHz y de 0 a 15 kA m^{-1}. Pero podríamos plantearnos qué ocurriría si en vez de introducir una excitación sinusoidal la señal de entrada fuese pulsada. Como se ha mencionado en el párrafo anterior, el AGM que estamos usando permite realizar experimentos de este estilo y hacer pruebas realmente novedosas en la caracterización de las uniones de nanopartículas con tejidos biológicos.

4. Resultados preliminares: ejemplos

El magnetómetro ha sido puesto en operación cuarenta días antes de la finalización de este documento, por lo que solo es posible presentar trabajos preliminares que apuntan la capacidad del instrumento, pero que todavía no la muestran del todo. De hecho, una de las primeras actividades que se están llevando a cabo es la adaptación de su portamuestras para la medida de fluidos en condiciones óptimas ya que el sistema fue diseñado para muestras sólidas. La necesidad de medidas magnéticas en biofluidos es relativamente reciente y no hay todavía demasiada experiencia acumulada.

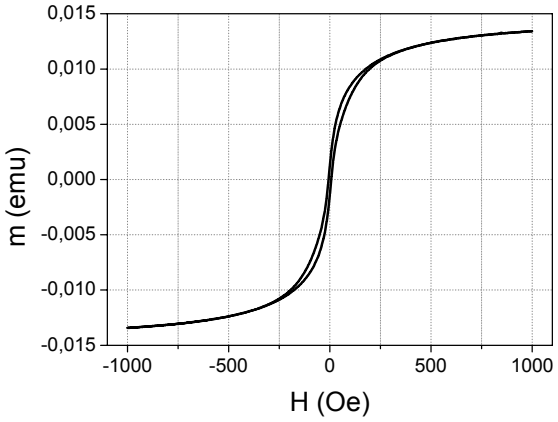


Figura 2. *Medidas convencionales (en seco) de NMP's de Níquel*

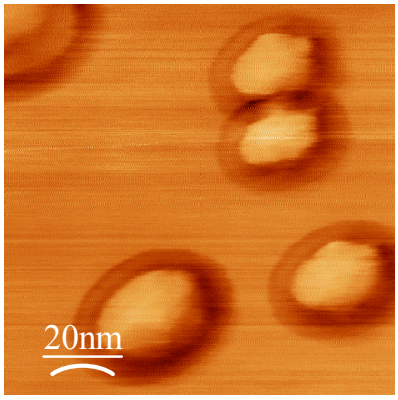


Figura 3. *Nanopartículas de Níquel crecidas por pulverización catódica (Imagen procesada con WSxM, Nanotec Electrónica S.L.)*

En primer lugar, en la figura 2 se muestra un ciclo de histéresis de material en forma de polvo. Se trata de nanopartículas magnéticas crecidas dentro del grupo de investigación mediante una técnica de pulverizado atómico de un blanco de alta pureza y posterior

agregación de los átomos para formar partículas, todo ello en atmósfera inerte de baja presión. Las nanopartículas mostradas son de Níquel con un tamaño medio en torno a 12nm (ver figura 3).

En segundo lugar presentamos resultados de la medida de la magnetización de muestras de cultivos de glioblastoma humano en donde han sido infundidas nanopartículas comerciales PMAV-250 y PMAV-100 de Kisker®: magnetita de 250 y 100 nanómetros de diámetro respectivamente, recubiertas de dextrano y suspendidas en agua. En la figura 4 se presenta una comparación entre las medidas de muestras con nanopartículas, sin nanopartículas y el portamuestras sin muestra.

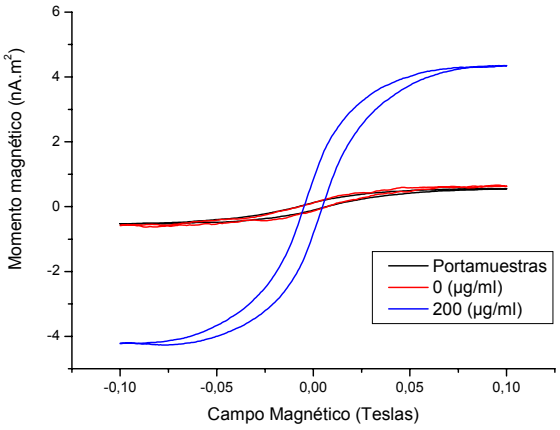


Figura 4. *Cultivos de glioblastomas humanos con NPM's (∅ 250nm, 200 µg/ml): el magnetismo residual del portamuestras es inferior al de las NPM's.*

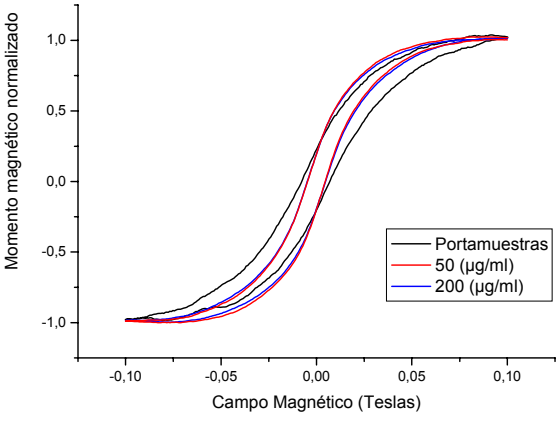


Figura 5. *Resultados normalizados (∅ 250nm)*

Puede observarse como la señal del portamuestras es prácticamente idéntica a la del cultivo celular sin infusión de nanopartículas, lo que demuestra que éste no presenta contribución alguna al momento magnético. Por tanto, el ciclo del cultivo infundido tiene contribución del portamuestras y de las nanopartículas en exclusiva.

En la figura 5 se han normalizado las señales obtenidas para el portamuestras sin nada y para muestras con cultivos con nanopartículas en concentraciones de 50 µg/ml y 200 µg/ml. Aquí no se buscaba apreciar diferencias de nivel, sino de comportamiento. En efecto, la forma del ciclo de histéresis es casi idéntica en las medidas en las que están presentes las nanopartículas y distinta cuando no están, revelando que el material magnético origen de uno y otro es distinto. También se revela que la concentración de nanopartículas no modifica su susceptibilidad.

5. Conclusiones

El magnetómetro de gradiente de campo magnético alternante puede caracterizar el comportamiento magnético de muestras biológicas, incluidos fluidos. Los procedimientos para la obtención de toda la información relevante del sistema fluido más nanopartículas magnéticas es un trabajo todavía por realizar ya que, en buena medida, depende de las características mecánicas y reológicas de los fluidos matriz.

Referencias

[1] Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics,* vol 36, 2003, pp 167-81 (ISSN: 0022-3727).

[2] Página web dedicada al magnetómetro AGM MicroMag Model 2900 de Princeton Measurements Corporation. http://www.princetonmeasurements.com/twohds03.htm (Consultada: Junio 2008)

[3] Página web del Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BNN). http://www.ciber-bbn.es (Consultada: Junio 2008)

[4] Jiles D. Introduction to Magnetism and Magnetic Materials. Second Edition. CRC Press, Taylor & Francis Group, 1998 (ISBN: 0412798603)

[5] Brown W F Jr. Thermal fluctuations of a single-domain particle. *Physical Review*, vol 130, sup 5, 1963, pp 1677-86 (ISSN: 1050-2947).

[6] Liberti PA, Rao CG, Terstappen LWMM. Optimization of ferrofluids and protocols for the enrichment of breast tumor cells in blood. *Journal of magnetism and magnetic materials*, vol. 225, sup 1, 2001, pp 301-7 (ISSN: 0304-8853).

[7] Seesod N, Nopparat P, Hedrum A, Holder A, Thaithong S, Uhlen M, Lundeberg J. An integrated system using immunomagnetic separation, polymerase chain reaction, and colorimetric detection for diagnosis of Plasmodium Falciparum. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, vol 56, sup 3, 1997, pp 322-8 (ISSN: 0002-9637).

[8] Paul F, Melville D, Roath S, Warhurst D. A bench top magnetic separator for malarial parasite concentration. *IEEE Transactions on Magnetics*, vol 17, sup 6, 1981, pp 2822-4 (ISSN: 0018-9464).

[9] Pike CR, Roberts AP, Verosub KL. Characterizing interactions in fine magnetic particle systems using first order reversal curves. *Journal of Applied Physics*, vol 85, sup 9, 1999, pp 6660-7 (ISSN: 0021-8979)

[10] Pike CR, Fernández A. An investigation of magnetic reversal in submicron-scale Co dots using first order reversal curve diagrams. *Journal of Applied Physics*, vol 85, sup 9, 1999, pp 6668-76 (ISSN: 0021-8979)

[11] Oleson JR, Cetas TC, Corry PM. Hyperthermia by magnetic induction: Experimental and theoretical results for coaxial coil pairs. *Radiation Research*, vol 95, sup 1, 1983, pp 175-86 (ISSN: 0033-7587)

Influence of the temporal resolution on the quantification of displacement fields in cardiac MR tagged images

C Santa-Marta[1], J Garcia-Barnes[2], A Bajo[3], JJ Vaquero[4], M Ledesma-Carbayo[3], D Gil[2]

[1] Dpto. Física Matemática y de Fluidos. UNED. Madrid. cris@dfmf.uned.

[2] Dept. of Computer Science. UAB and Computer Vision Centre. Barcelona {jaumejb,debora}@cvc.uab.es

[3] Dpto. Ingeniería Electrónica. UPM. Madrid. {anab,mledesma}@die.upm.es

[4] Laboratorio de Imagen Médica. Medicina y Cirugía Experimental. Hospital 'Gregorio Marañón' Madrid. juanjo@mce.hggm.es

Resumen

En este trabajo se analiza la influencia de la resolución temporal de una serie dinámica de imágenes marcadas en la cuantificación del movimiento del miocardio. Para ello se ha diseñado una secuencia SPAMM (Spatial Modulation of Magnetization) para resonancia magnética con la que se puede adquirir la serie de imágenes con resolución temporal simple o doble. Las imágenes obtenidas se utilizan para cuantificar el movimiento del miocardio utilizando una técnica automática de flujo de fase armónico (HPF) y se comparan estos resultados con los obtenidos colocando marcas sobre el miocardio y siguiendo su evolución manualmente. El error que se comete utilizando las técnicas de flujo armónico es un 17% mayor respecto al resultado manual en las series de resolución temporal doble.

Abstract

It is difficult to acquire tagged cardiac MR images with a high temporal and spatial resolution using clinical MR scanners. However, if such images are used for quantifying scores based on motion, it is essential a resolution as high as possible. This paper explores the influence of the temporal resolution of a tagged series on the quantification of myocardial dynamic parameters. To such purpose we have designed a SPAMM (Spatial Modulation of Magnetization) sequence allowing acquisition of sequences at simple and double temporal resolution. Sequences are processed to compute myocardial motion by an automatic technique based on the tracking of the harmonic phase of tagged images (the Harmonic Phase Flow, HPF). The results have been compared to manual tracking of myocardial tags. The error in displacement fields for double resolution sequences reduces 17%.

1. Introduction

Several global indicators such as cardiac output, ventricular volume or ejection fraction have been widely used in clinical routine to evaluate heart function [1]. Nevertheless, these indicators are not able to accurately localize injured zones. Regional parameters, such as strains or perfusion, have arisen as more precise indicators for cardiac function assessment [2]. Regional parameters require estimation of the motion that the myocardial tissue undergoes along the cardiac cycle.

Although there are, currently, many medical imaging modalities (echo-cardiography, magnetic resonance) allowing assessment of the overall heart function, they are not well suited for extraction of tissue motion within the myocardial walls. Tagged MR (TMR) [3, 4] is the reference imaging modality for intramural tissue motion visualization. This technique prints a grid-like pattern of saturated magnetization over the myocardium, which, as it evolves by the underlying motion of tissue, allows visualization of intramural deformation.

A main limitation of current clinical MR scanners is that they do not provide TMR images with, both, a high temporal and spatial resolution. An accurate computation of scores based on the motion extracted from the processing of TMR sequences requires a given (minimum) resolution.

In this paper we explore the impact of the temporal resolution on the accuracy of the displacement field estimated from TMR sequences. In this manner we also evaluate the capability of the acquired sequences for providing series of images valuable for a quantitative analysis of dynamic scores (like strain or ventricular torsion).

We have prepared a standard scanner for TMR series acquisition at simple and double resolution. The tissue deformation (computed with the Harmonic Phase Flow, HPF, in our case) extracted for each simple sequence, S1 and S2, provides two vector fields, Vi (for i=1, 2) sampled at the cardiac phases each frame was acquired. The vector field connecting such phases, V, is obtained by applying HPF to the interleaved series. To assess the influence of the temporal resolution, we calculate the displacement field for S1, S2 and the interleaved images with HFP and compare the results with the displacement obtained tracking manually placed points on the myocardium.

We can conclude that if we are to use the image series for quantification, the results will improve in roughly 20% if the temporal resolution doubles.

2. Material and Methods

The displacement fields were calculated for four cases. The images used in all cases were the medial slice from a

short axis view. The manual tracking results were obtained by using the tpsDig (SUNY at Stony Brook) software. Six points were placed on the myocardium, approximately on the centre of each AHA segment (fig 1.). The same points displacements were extracted from the matrices computed with the Harmonic Phase Flow.

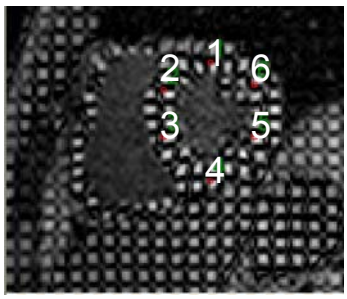


Figure 1 *.Manually placed points following the AHA segments*

The quadratic error provides our quality measure for quantifying the influence of temporal resolution. It is calculated considering the manually obtained displacements as the golden standard.

2.1. Double Acquisition of TMR Sequences

Our images are acquired in a Philips Intera 1.5 T scanner (Philips Medical Systems, The Netherlands), with a SPAMM prepared Turbo Field Echo sequence. The Standard temporal resolution is 13 phases for 80 bpm and the acquisition time is 1'12". This sequence has been prepared by the authors, it is synchronized with both the electrocardiogram and the respiration, and the images are acquired while the patient is breathing freely.

The sequence main parameters are: matrix = 192*192 (phase*frequency), 4 NSA, rectangular FOV = 100%, acquisition percentage = 100%, TE = 1.9 ms, TR = shortest (5.5 ms for 80 bpm), flip angle = 13º, turbo factor = 8, slice thickness = 8 mm, orthogonal grid lines spacing = 8 mm, respiratory synchronization = gating.

To double this temporal resolution a second series of images is acquired, but introducing a time shift between the first frame and the triggering signal. The time shift corresponds to half of the spacing time between two consecutive frames. We interleave these two acquisitions S1 and S2, and obtain a new series that doubles the temporal resolution of the individual ones, halving the temporal gap between frames.

2.2. Harmonic Phase Flow Motion Tracking

There are many techniques (such as FindTags [5] in spatial domain or HARP [6] in Fourier space) addressing computation of LV motion from TMR images. In this paper we use the Harmonic Phase Flow (HPF) method developed by the authors in [7] because it overcomes some of the problems of the above standard techniques:

- It tracks motion at advance stages of the systolic cycle (like HARP).
- It provides continuous vector fields on the image domain.
- It handles local deformation of tissue.

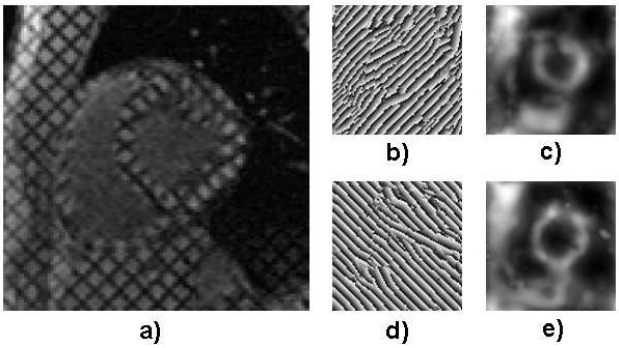


Figure 2. *Given an incoming tagged frame a), two Gabor filter banks are applied to it, leading to a couple of complex images. The wraped version of their phase is shown in b) and d), while their amplitudes in c) and e).*

Let $\{I^t(x,y)\}_{t=0}^{T}$ denote a TMR sequence (fig.2 a)) and $V^t(x,y)$ the vector field matching frames at times t and $t+1$. The HPF estimation of such vector proceeds in two stages: extraction of a representation space capturing local deformations and feature tracking within a variational framework.

The representation space is two dimensional (see fig.2 b) and d)) and is obtained by assigning to each point the maximum response of two Gabor filter banks (one for each tag direction). The Gabor filters are centered around the main frequency of tags and tuned for each myocardial cut (base and apex). The complex images in the representation space will be noted by (I^t_1, I^t_2) and their phase and amplitude by Φ_k and Λ_k, respectively. On one hand, it can be shown [6] that Φ_k (fig.2 b) and d)) is a material property of the tissue that remains constant along the cardiac cycle. Since the brightness constancy constrain is met, classical optical flow [8] can be applied two track both phases. On the other hand, Λ_k (fig.2 b) and d)) provides a measure of the reliability of the phase values detected by the Gabor filter banks.

The variational framework we propose regularizes the deformation field at areas where Λ_k drops. The searched vector field, $V^t(x,y) = (\mathcal{U}(x,y)\ ,\ \mathcal{V}(x,y))$ should minimize the energy:

$$\underbrace{\int (1-(\alpha_1+\alpha_2)/2)^2 \varepsilon_{reg}^2}_{\text{Regularity}} \quad + \quad \underbrace{\int [\alpha_1^2 \varepsilon_1^2 + \alpha_2^2 \varepsilon_2^2]}_{\text{Matching}} \tag{1}$$

where the matching and the regularizing terms are defined as:

$$\varepsilon_k = \Phi_{kx}\mathcal{U} + \Phi_{ky}\mathcal{V} + \Phi_{kt}$$

$$\varepsilon_{reg} = \|\nabla V\|^2 = \|\nabla \mathcal{U}\|^2 + \|\nabla \mathcal{V}\|^2$$

for Φ_{kx}, Φ_{ky}, Φ_{kt}, the partial derivatives of the k-essim phase Φ_k and the weighting functions α_k's given by the amplitudes:

$$\alpha_k = \frac{|\Lambda_k|}{max(|\Lambda_k|)}$$

The solution to the Euler Lagrange equations associated to the functional (1) is obtained by solving the gradient descent scheme:

$$\begin{aligned}
&\partial \mathcal{U}^t/\partial t(x,y) = \\
&-[(\Phi_x g \Phi_x)\mathcal{U}^t(x,y) + (\Phi_x g \Phi_y)\mathcal{V}^t(x,y) + \Phi_x g \Phi_t \\
&-(1-\alpha)^2 \Delta \mathcal{U}^t(x,y) + 2(1-\alpha)\langle \nabla\alpha, \nabla \mathcal{U}^t(x,y)\rangle] \\
&\\
&\partial \mathcal{V}^t/\partial t(x,y) = \\
&-[(\Phi_x g \Phi_y)\mathcal{U}^t(x,y) + (\Phi_y g \Phi_y)\mathcal{V}^t(x,y) + \Phi_y g \Phi_t \\
&-(1-\alpha)^2 \Delta \mathcal{V}^t(x,y) + 2(1-\alpha)\langle \nabla\alpha, \nabla \mathcal{V}^t(x,y)\rangle]
\end{aligned}$$

(2)

where $\langle\cdot,\cdot\rangle$ denotes the scalar product , ∇ and Δ stand for the gradient and Laplacian operators and $g = diag(\alpha^2_1, \alpha^2_2)$.

The solution to eq. (2) gives our Harmonic Phase Flow. In [7] we prove that it reaches sub-pixel precision in experimental data. Two instances, for basal and apical views, of its performance are shown in figure 3.

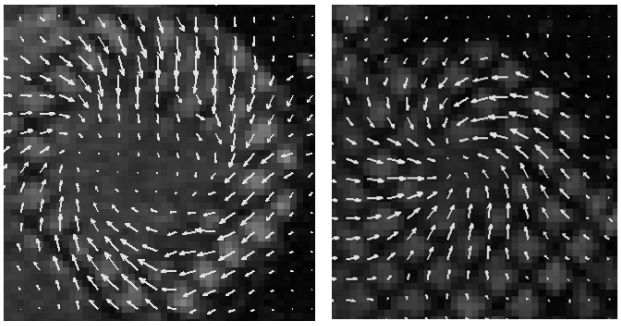


Figure 3. *The resultant Harmonic Phase Flow over two analyzed tagged frames, belonging to base a) and apex b).*

3. Results

The table below shows the mean quadratic error between the HFP and the manually obtained displacements for each point and for the double (Mean 2 Res) and simple (Mean 1 Res) temporal resolution series. The mean is calculated using the four sets of images available. The points are numbered as in figure 1.

Point #	Mean 2 Res	Mean 1 Res	Ratio D/S
1	1,16	1,22	0,96
2	1,25	1,06	1,18
3	0,50	0,84	0,59
4	1,09	1,92	0,57
5	0,80	0,97	0,82
6	1,24	1,18	1,05

For points number 2 and 6 the error between the manual and HFP displacements is slightly larger for the double temporal resolution series. For points number 1, 3, 4 and 5 the error is less for the double resolution series.

The quadratic error takes very different values for the diverse segments. Calculating the mean for the quadratic errors for all the segments, we obtain that it is 17% smaller for the interleaved sequence than for S1 or S2 when processed independently.

Point #	Mean 2 Res	Mean 1 Res	Ratio D/S
all	1,00	1,20	0,83

4. Discussion and conclusions

We can conclude that it is important to optimize the MR acquisition sequences in order to obtain the maximum temporal resolution possible for the scanner, if such images are to be used for calculating parameters. In this work we have compared the influence of the temporal resolution for calculating the displacement of some points along a cardiac cycle time. We considered the manually tracked points as the gold standard and compared their displacements with the ones calculated using the HPF method.

The overall result is that the displacements calculated using a double temporal resolution series are 17% better than using a single temporal resolution one. We want to mark the difference between the error for points 2 and 6, which are placed symmetrically on the upper part of the short axis view, and the rest of the points. We can see that the segments move in a different fashion and it affects the parameters quantified from them. We think it is worth to assess the influence of the temporal resolution evaluating other parameters like circumferential or radial strain and analyze the results segment by segment.

Acknowledgements

This work was partially supported by the Spanish projects PI071188, CONSOLIDER-INGENIO 2010 (CSD2007-00018) and the CDTEAM project from the CENIT program of the Spanish Ministry of Industry.

The second author has been supported by The Ramon y Cajal Program.

References

[1] Goldin J, Ratib O, Aberle D. Contemporary cardiac imaging: an overview. J Thorac Imaging ;15.

[2] Castillo E, Lima JA, Bluemke DA. Regional myocardial function: advances in MR imaging and analysis. Radiographics 2005;23:127–140.

[3] Zerhouni E, Parish D, Rogers W, Yang A, Shapiro E. Human heart: tagging with mr imaging–a method for noninvasive assessment of myocardial motion. Radiology 1988;169(1):59–63.

[4] Axel L, Dougherty L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. Radiology 1989; 171:841–845.

[5] Guttman M, Prince J, McVeigh E. Tag and contour detection in tagged mr images of the left ventricle. Medical Imaging IEEE Transactions on 1994;13(1):74–88.

[6] Osman NF, Kerwin WS, McVeigh ER, Prince JL. Cardiac motion tracking using cine harmonic phase (harp) magnetic resonance imaging. Magnetic Resonance in Medicine 1999;42:1048–1060.

[7] Garcia J, Gil D, Barajas J, Carreras F, Pujades S, Radeva P. Characterization of ventricular torsion in healthy subjects using gabor filters in a variational framework. In IEEE Proceeding Computers in Cardiology. 2006

[8] Horn B, Schunck B. Determining optical flow. Artificial Intelligence 1981;17:185–204.

ROF Based Segmentation of the Liver in CT Images

J.F. Garamendi[1], N. Malpica[1], F.J. Gaspar[2], E. Schiavi[3]

[1]Laboratorio de Análisis de Imagen Médica y Biometria, Universidad Rey Juan Carlos, Móstoles, España, {juanfrancisco.garamendi, norberto.malpica}@urjc.es
[2]Applied Mathematics, Zaragoza university, Zaragoza, España, fjgaspar@unizar.es
[3]Applied Mathematics,Universidad Rey Juan Carlos, Móstoles, España, emanuele.schiavi@urjc.es

Abstract

Liver segmentation from CT images is a basic step in volumetry and surgery planning. Recently, we proposed a segmentation procedure based on the Chan Vese level set model. In this paper we develope an acceleration of the segmentation, solving the ROF restoration model with a multigrid numerical implementation. Results of the segmentation are compared with the manual segmentation performed by an expert.

1. Introduction and Motivation

Liver surgery planning requires accurate volumetric measures of the organ. Planning is generally based on computerized tomography (CT) and more recently on Magnetic Resonance Imaging (MRI). The main step for volumetry is the segmentation of the organ, which is generally carried out manually using a software platform. Nevertheless, manual delineation of the liver is time-consuming and can lack repeatability among users, leading to the need of automatic segmentation techniques. The automatic segmentation of the liver is quite challenging due to several structural reasons, among with, the fact that the Hounsfield units corresponding to the liver are the same as those of neighbouring organs, so the use of simple gray level segmentation methods give inaccurate results. Also, the shape and size of the liver can vary a lot between patients, making it difficult to impose a priori conditions on pure statistical based models.

Several semiautomatic methods have been proposed and tested, based mainly on the interactive editing of the dataset by the user. Some methods use the segmentation of other structures in the image as a reference for the liver [1]. Soler et al. use a statistical shape model, trained from previous scans, which is deformed onto the new image [2]. Pan et al. proposed a method based on level sets with a new dynamic force [3]. The model must be stopped by the user and interactively corrected.

Recently, level set methods have evolved from being edge-based to including statistical information about the region to segment [4]. Garamendi et al. [5] proposed in 2007 a method with good quality results. The method is a novel approach based on the active contours without edges proposed by Chan and Vese. This method stops automatically, requieres no a priori information about de shape of the liver and it is robust with respect to the form. In 2008, Platero et al. [6] segmented the liver from MRI images using the Chan-Vese model with initial contour from a Canny edges detector applied over a non-linear filtered image.

The level set methods such as Chan-Vese have initial parameters that control the final characteristics of the segmentation, like smoothness or length, so a fast resolution of the model is needed in order to allow to tune the segmentation in real time. Typically, the associated Partial Differential Equation (PDE) is solved following a gradient descent method until the steady state of the equation is reached but this is computationally expensive. In [7], the authors studied the acceleration of the convergence to the steady state using multigrid techniques over a convexified version of the Chan-Vese model [8]. Multigrid methods are generally accepted as being the fastest numerical methods for the solution of elliptic partial differential equtaions [9]. Good results had been obtained with a standard multigrid method for special values of the model parameters and initial seeds of the iterative solver, nevertheless, the method shown unstable results for certain range of values of the model parameters.

In this work, we follow the idea of Chambolle [10] that links the Chan-Vese segmentation model with the Rudin, Osher and Fatemi (ROF) image restoration model in order to present an algorithm to segment the liver solving the ROF equation numerically by means of a multigrid scheme. Solving the ROF equation instead of the Chan-Vese equation adds more stability to the numerical resolution via multigrid allowing to set up the desired initial parameters.

This paper is organized as follows, in section 2 the mathematicals models and the algorithm involved in the model problem are described in detail. Section 3 shows some results on clinical datasets. Conclusions are presented in section 4.

2. Material and Methods

2.1. ROF Model

Let $\Omega \subset I\!R^2$ be an open, bounded domain (usually a rectangle) where $(x, y) \in \Omega$ denotes pixel location. Image denoising is the process of reconstructing an unknown image $I(x, y)$ from an observed image $I_0(x, y)$ assuming that $I(x, y)$ has been corrupted by an additive noise $\eta(x, y)$:

$$I_0(x, y) = I(x, y) + \eta(x, y)$$

.

In [12], Rudin, Osher and Fatemi propose to minimize the following energy functional

$$J(I) = \int_\Omega |\nabla I| dxdy + \lambda_{rof} \int_\Omega (I - I_0)^2 dxdy \quad (1)$$

where λ_{rof} is a parameter which controls the trade off between the Total Variation term (depending on the gradient of the reconstructed image I) and the fidelity data term.

Following calculus of variations, the minimum of the energy functional (1) corresponds to the solution of the Euler-Lagrange equation:

$$-\nabla \cdot \left(\frac{\nabla I}{|\nabla I|} \right) + 2\lambda_{rof}(I - I_0) = 0$$

Since $J(I)$ is not differenciable at 0, a regularized version is necessary, resulting in the following equation:

$$-\nabla \cdot \left(\frac{\nabla I}{|\nabla I| + \epsilon} \right) + 2\lambda_{rof}(I - I_0) = 0 \quad (2)$$

where $0 < \epsilon << 1$. As usual in image processing, the equation is complemented with homogeneous Neumann boundary conditions.

2.2. Chan-Vese Model

The Chan-Vese model for binary segmentation is based on the minimization of an energy functional expressed in terms of a level set formulation. Let $\omega \subset \Omega$ be an open, positive measured sub-region of the original domain (eventually not connected). If the curve C represents the boundary of such a segmentation ω then, in the level set formulation, the (free) moving boundary C is the zero level set of a Lipschitz function $\phi : \Omega \to I\!R$, that is: $C = \{(x, y) \in \Omega : \phi(x, y) = 0\}$, $C = \partial\omega$ where $\omega = \{(x, y) \in \Omega : \phi(x, y) > 0\}$, $\Omega \backslash \overline{\omega} = \{(x, y) \in \Omega : \phi(x, y) < 0\}$. The level set function ϕ can be characterized as a minimum of the following energy functional:

$$\begin{aligned} E_{cv}(c_{in}, c_{out}, \phi) = & \int_\Omega |\nabla H(\phi)| dxdy + \\ + & \lambda_{cv} \int_\Omega H(\phi)(I_0 - c_{in})^2 dxdy + \\ + & \lambda_{cv} \int_\Omega (1 - H(\phi))(I_0 - c_{out})^2 dxdy \end{aligned} \quad (3)$$

where c_{in} and c_{out} represents the mean value inside and outside the segmented region and λ_{cv} is a parameter which can be considered as weight factor which controls the trade off between smoothness and the fidelity data terms. The function $H(x)$ represents the Heaviside functio, i.e.: $H(x) = 1$ if $x \geq 0$ and $H(x) = 0$ otherwise, and it allows to express the length of C by

$$|C| = Length(\phi = 0) = \int_\Omega |\nabla H(\phi)| dxdy$$

Following the calculus of variations, the minima of the energy (3) correspond to solutions of the Euler-Lagrange equation:

$$\begin{aligned} 0 = & \delta_\epsilon(\phi) \left[\nabla \cdot \left(\frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right) - \lambda_{cv}(I_0 - c_{in}) + \right. \\ + & \left. \lambda_{cv}(I_0 - c_{out}) \right] \end{aligned} \quad (4)$$

where $\delta_\epsilon(x)$ is a regularized version of the Dirac delta function [4].

As before, the equation is complemented with homogeneous Neumann boundary conditions.

2.3. Connection Between Chan-Vese and ROF Model

The key idea that links the Chan-Vese segmentation model to the ROF image restoration model is the assumption that the restored image I that we want to get by means of ROF is a piecewise constant function with constants c_{in} and c_{out}, i.e., the solution I of (2) can be written in the form:

$$I(c_{in}, c_{out}, \phi) = H(\phi)c_{in} + (1 - H(\phi))\, c_{out} \quad (5)$$

With this assumption, we can write the functional (1) replacing I by (5):

$$\begin{aligned} J(I) = J(c_{in}, c_{out}, \phi) = & \\ & \int_\Omega |\nabla \left[H(\phi)c_{in} + (1 - H(\phi))c_{out} \right]| dxdy + \\ + & \lambda_{rof} \int_\Omega \left[H(\phi)c_{in} + (1 - H(\phi))c_{out} - I_0 \right]^2 dxdy \end{aligned}$$

Operating this leads to

$$\begin{aligned} J(c_{in}, c_{out}, \phi) = & \int_\Omega |c_{in} - c_{out}||\nabla H(\phi)| dxdy + \\ + & \lambda_{rof} \int_\Omega H(\phi)(I_0 - c_{in})^2 dxdy + \\ + & \lambda_{rof} \int_\Omega (1 - H(\phi))(I_0 - c_{out})^2 dxdy \end{aligned}$$

which is the Chan-Vese functional (3) with $\lambda_{cv} = \frac{\lambda_{rof}}{|c_1 - c_2|}$.

Minimizing ROF energy (1) do not leads to a two piecewise constant solution I so, once the ROF solution is calculated, a thresholding step is neccesary in order to find a minimum of the original energy functional (3) [10, 8].

2.4. Numerical Implementation

Iterative solvers of equation systems, such as Gauss-Seidel, have a good initial convergence rate. However, after few iterations the convergence slows down significantly. Multigrid algorithms, take this idea and combine it with a hierarchical model of equation systems that come from differents levels of detail in the problem discretisation. The main idea of multigrid methods is to aproximate first a solution in given level of discretisation and then to estimate the error of the solution in a coarser level to correct finally the aproximated solution.

Suppose that the non-linear system $A(x) = b$ has arisen from the discretization of the ROF equation (2). We can obtain a approximate solution, $\tilde{x}$, with a few iterations. It is posible to estimate the error e of the solution $\tilde{x}$ and correct the solution in the form $x = \tilde{x} + e$. We calculate e from the residual error

$$r = b - A(\tilde{x})$$

As A is a non-linear operator, we can find e solving the equation system (Full Approximate Scheme)

$$A(z) = r + A(\tilde{x}) \tag{6}$$

where $e = z - \tilde{x}$. Solving this equation requires the same complexity as solving $A(x) = b$, but we can solve (6) at a coarser discretisation level, where the problem is much smaller and will be easier to solve [11]. Once we have e at the coarser level, we calculate $\hat{e}$ interpolating e from the coarser level to the finest level and we do the correction $x = \tilde{x} + \hat{e}$.

The multigrid method takes this idea of approximate-correction and yields it to several levels of discretisation.

2.5. Liver Segmentation Algorithm

The global procedure for liver segmentation is implemented using a multistage approach, consisting of three tightly interleaved stages:

1. *Preprocessing step:* The original CT data has 4096 gray levels so a windowing step (dependent on the mean and the standard deviation calculated from a selected region of the liver) is applied in order to select a gray level window around the intensity of liver gray level.
2. *Segmentation step:*
   - Equation (2) is solved using a multigrid scheme.
   - A minimizer of Chan-Vese is calculated from a supervised threshold of the ROF solution.
3. *Postprocessing step:* Small bubbles are automatically removed with morphological filters and the biggest object of the segmentation (the liver) is preserved.

3. Experimental Results and Discussion

The algorithm has been tested on several data sets series acquired at Fundación Hospital de Alcorcon in Madrid to take into account different signal to noise ratios and differents shapes of the liver. All images were acquired in a General Electric LightSpeed CT scanner. The data sets size is 512x512x40 with a spatial resolution of 0.74x0.74 mm and with a slice thickness of 5 mm in all studies. In order to validate the segmentation by our algorithm, the result was compared against manually segmented images from an expert radiologist.

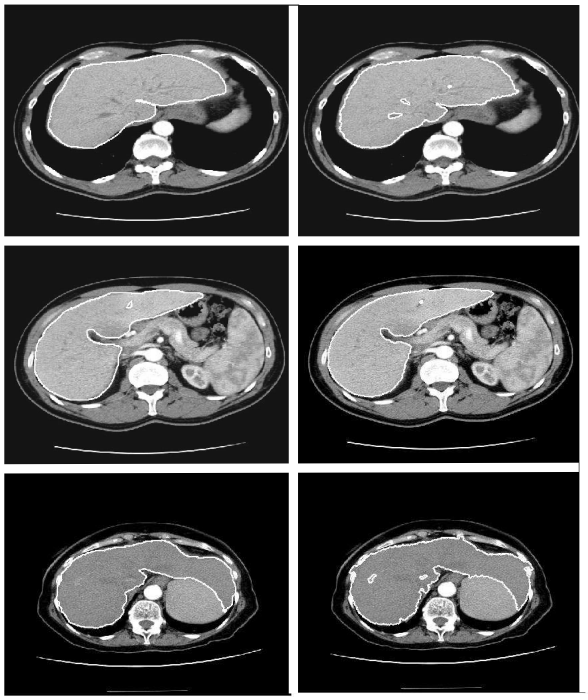


Figura 1. *Segmentations of the liver from differents data sets. Left column, manual segmentation. Right column semi-automatic segmentation. All images are displayed within the range from* -100 *to* 200 *HU.*

The model parameters λ_{rof} and ϵ are set to 4.5 and $6{,}1035 \cdot 10^{-7}$ respectively and the maximun final residual is below $9 \cdot 10^{-3}$ in all experiments. The multigrid used to solve equation (2) is composed of a F cycle with 2 and 3 pre and post smoothing iterations respectively. The smoother is a non-linear Gauss-Seidel linewise ω-relaxation with $\omega = 1{,}3$. The transfers operators are:

- Full-weighting for fine-to-coarse interpolation of the residual.
- Inyection for fine-to-coarse interpolation of the solution.
- Linear interpolation for coarse-to-fine interpolation of the error.

Figure 1 shows three slices from different livers and the manual and semi-automatic segmentation (left and right columns respectively). A 3D reconstruction from the segmented mask, loaded in the ITK-Snap tool is shown in Figure 2.

Previous work has shown that the Chan-Vese Model can be succesfully applied to segment the liver in CT images

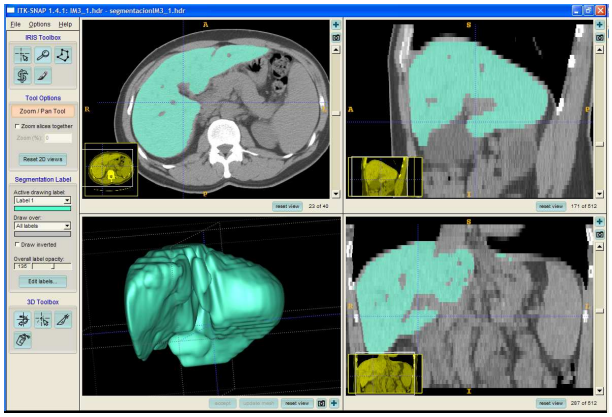


Figura 2. *3D reconstruction of the segmented liver from 28 slices.*

[5] but the final result is strongly dependent of the λ_{cv} parameter which controls the curve's length. Thus, a fast resolution of the model is necessary in order to choose properly the parameter value providing the final segmentation. Looking for a speed-up of the numerical algorithm, a resolution with multigrid methods is studied in [7], but, due to the non-convex nature of the Chan-Vese minimization problem (3) there are multiple local minimizers and a convexified version proposed in [8] is considered. This gave good results, but with the drawback that a small range of λ_{cv} values and high ϵ values have to be used in order to provide convergence.

Chambolle suggested in [10] that the Chan-Vese segmentation model can be recast in the form of the ROF restoration model with a thresholding step. The ROF problem is convex and the equation (2) has one unique solution adding stability and robustness to multigrid scheme. For this reason and due to the fact the solution of the ROF model (after thresholding) is, by construction, a minimizer of Chan-Vese model, it is better to solve the ROF equation (2) when multigrid schemes are implemented in the numerical resolution.

4. Conclusions and Further Work

We have proposed a new semi-automatic method for liver segmentation in CT images wich requires no a priori information. The method is based on finding a minimizer of the Chan-Vese segmentation model, by solving the ROF image restoration model instead. This allows a more efficient algorithm and assures the convergence of the multigrid scheme, but a subsequent manual thresholding is needed. It is necessary to automatize this step in order to find a solution that minimizes the energy functional and segments the liver properly.

5. Acknowledments

This work is partially supported by the PRICIT project 05/05 "Laboratorio de Análisis de Imagen Médica y Biometría", financed by Comunidad de Madrid.

Referencias

[1] K. Seo, L.C. Ludeman, S. Park, J. Park. Efficient liver segmentation based on the spine. *Proceedings of ADVIS 2004*. Lecture Notes in Comp. Science vol. 3261, pp. 400-409, 2004.

[2] L. Soler, H. Delingette, G. Malandain, J. Montaganat et al. Fully automatic anatomical, pathological and functional segmentation from CT scans for hepatic surgery. *Computer Aided Surgery*. vol. 6 pp. 131-142, 2001.

[3] S. Pan, B. Dawant. Automatic 3D segmentation of the liver from abdominal CT images: a level set approach. *Proc. SPIE Medical Imaging* vol. 4322 pp.128-138, 2001.

[4] Tony F. Chan, Luminita A. Vese. Active Contours Without Edges. *IEEE Transactions on Image Processing*, Vol. 10, No.2, IEEE 2001. pp 266-277.

[5] J.F. Garamendi, N. Malpica, J. Martel, E. Schiavi. *Automatic Segmentation of the Liver Using Level Sets without Edges*. IbPRIA 2007, Part I, LNCS 4477, pp. 161-168, 2007.

[6] Platero C., Poncela, J.M., González P., Tobar, M.C., Sanguino J., Asensio, G., Santos, E., Liver segmentation for hepatic lesions detection and characterisation. *5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*. Paris 2008 pp 13-16

[7] J. F. Garamendi, N. Malpica, E. Schiavi. Multigrid methods and automatic segmentation: an application to CT images of the liver. *Actas XX Congreso de Ecuaciones Diferenciales y Aplicaciones*. Sevilla. September 2007, (ISBN 978-84-690-7182-3)

[8] Mila Nikolova, Selim Esedoglu and Tony F. Chan. Algorithms for Finding Global Minimizers of Image Segmentation and Denoising Models. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, vol 66, 5, 2006, pp 1632-1648.

[9] Ulrich Trottenberg, Cornelis Oosterlee, Anton Schüller. Multigrid. Academic Press 2001.

[10] A. Chambolle. An Algorithm for Total Variation Minimization and Applications. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, vol 20, 1-2, 2004, pp 89-97 (ISSN: 0924-9907)

[11] Golub G., Ortega J.M. Scientific Computing an Introduction with Parallel Computing. Academic Press Inc. 1993

[12] L. I. Rudin, S. Osher, and E. Fatemi, Nonlinear total variation based noise removal algorithms, *Physica D* . Vol 60, 1992, pp. 259-268

Herramienta de segmentación automática basada en Atlas, IBASPM, con cerebros patológicos: Influencia del atlas

V. García-Vázquez[1], S. Reig[1], J. Janssen[1], A. Rodríguez-Ruano[1], A. Udías[2], J. Pascau[1], J. Chamorro[1], J.J. Vaquero[1], M. Desco[1]

[1] Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, desco@mce.hggm.es

[2] Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad Juan Carlos I, Móstoles, España, angelluis.udias@urjc.es

Resumen

El paquete IBASPM es una herramienta de segmentación automática de estructuras de la sustancia gris en imágenes de resonancia magnética cerebral. Más concretamente, la técnica de segmentación que utiliza se enmarca dentro de las basadas en atlas. Éstas consisten básicamente en mapear la información de un atlas en la imagen a segmentar. Los recursos necesarios para realizar la segmentación (patrón de referencia situado en un espacio estereotáxico y su atlas anatómico asociado) se construyen empleando imágenes cerebrales de sujetos sanos.El objetivo de este trabajo es evaluar la exactitud y precisión de la herramienta IBASPM *para la segmentación del núcleo caudado en pacientes con anormalidades cerebrales que afectan al tamaño, forma y posición de dicha estructura.*

1. Introducción

La segmentación de estructuras cerebrales es un paso necesario en los análisis morfométricos de enfermedades psiquiátricas y neurológicas. Se han desarrollado recientemente diversos métodos automáticos para la segmentación de regiones de interés en imágenes de resonancia magnética (*RM*) cerebral, como la detección de contornos o regiones, patrones deformables o contornos activos [1]. El paquete *IBASPM* ("Individual Brain Atlas using Statistical Parametric Software", Centro de Neurociencia Cubano) [2] se enmarca dentro de las técnicas de segmentación basadas en atlas, siendo una herramienta de fácil instalación en el entorno de procesado de imágenes *SPM*, cuyo uso está muy extendido dentro de la comunidad de investigadores de neuroimagen ya que permite abordar estudios estadísticos sobre el cerebro completo, desde el punto de vista morfológico y funcional.

El proceso de la segmentación de estructuras cerebrales de la sustancia gris que realiza *IBASPM* comienza con el registro de la imagen de *RM* cerebral del sujeto objeto de estudio (imagen original) a un patrón de referencia que tiene asociado un atlas anatómico de las estructuras de la sustancia gris. A continuación, se aplica la transformación inversa a dicho atlas con el propósito de que el atlas quede en concordancia espacial con la imagen original (espacio no normalizado). De esta forma, es posible realizar cuantificación morfométrica. Por último, se traslada la información del atlas a una máscara de la sustancia gris de la imagen original generada mediante la herramienta de segmentación de *SPM*.

La herramienta *IBASPM* permite seleccionar el patrón con el que realizar el registro así como el atlas, incluyendo además la opción de crear nuevos atlas (más específicos) mediante la selección de las estructuras más probables en cerebros previamente etiquetados [3].

El Centro de Neurociencia Cubano realizó la validación de su herramienta de segmentación con datos reales de cerebros normales mediante medidas volumétricas de las estructuras [2]. En su artículo no se menciona el patrón y el atlas empleado, siendo seguramente los que se seleccionan por defecto: patrón basado en cerebros normales (patrón del proyecto *ICBM* 152 *T1*, espacio *MNI*, "Montreal Neurological Institute") al que está asociado un atlas creado a partir de un único sujeto normal (varón joven, atlas *MNI AAL* [4], 116 estructuras). Dicha validación mostraba diferentes resultados dependiendo de la estructura. Por ejemplo, el hipocampo derecho con *IBASPM* presentaba 3.8 ± 0.5 cm^3 acercándose bastante a la referencia 4.0 ± 0.6 cm^3, mientras que en el caso del surco precentral derecha la diferencia era superior (*IBASPM*, 8.9 ± 1.2 cm^3; referencia, 16.8 ± 2.6 cm^3).

Otra validación de *IBASPM* para la segmentación del hipocampo, utilizando el patrón y el atlas por defecto, permitió detectar atrofia entre pacientes con depresión y controles [5]. Sin embargo, se cuestionaba la validez de las medidas volumétricas, al compararlas con las de la segmentación manual.

Uno de los mayores problemas de la segmentación automática recae en que el registro de imágenes cerebrales que presentan marcadas desviaciones anatómicas de la normalidad respecto al patrón construido con sujetos normales puede no ser lo suficientemente exacto [6]. Además, el atlas por defecto corresponde a un único sujeto, presentando mayor detalle anatómico pero menor información sobre la variabilidad poblacional.

En el caso de cerebros con alteraciones anatómicas debidas a la enfermedad, no existen estudios que evalúen

la herramienta de segmentación *IBASPM* eligiendo otros atlas y es posible que los resultados cambien en cerebros patológicos. La importancia de la selección del atlas se ha evaluado en [7] donde se disponía de hasta diez distintos patrón-atlas. Los resultados mostraban estimaciones volumétricas más fiables cuando existía la posibilidad de elegir el patrón-atlas más adecuado anatómicamente para cada sujeto en lugar de limitarse a utilizar un único patrón-atlas, incluso tratándose de sujetos sanos.

El objetivo de este trabajo es evaluar la exactitud y precisión de la herramienta *IBASPM* para la segmentación del núcleo caudado (ver Figura 1) en pacientes con anormalidades cerebrales incluyendo tamaño, forma y posición de dicha estructura. Para analizar la influencia del atlas empleado en *IBASPM*, se comparó la segmentación automática proporcionada por esta herramienta con la segmentación manual en una muestra de pacientes con Esquizofrenia y sujetos normales o controles. Esta comparación se realizó utilizando cuatro atlas diferentes: el atlas *MNI AAL*; un atlas específico utilizando todos los sujetos, pacientes y controles; y un atlas específico de cada grupo (pacientes y controles).

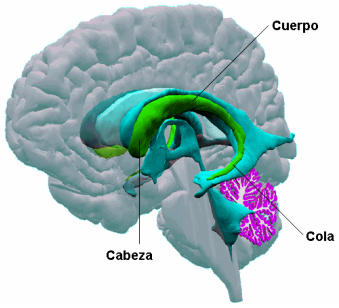


Figura 1. *Núcleo Caudado.*

2. Material y Métodos

2.1. IBASPM

La herramienta de segmentación *IBASPM* emplea rutinas de *SPM* para realizar la normalización (registro) y la segmentación de la materia gris. El estudio se realizó bajo *SPM2* y, exceptuando la selección del atlas, se utilizaron los parámetros que vienen por defecto tanto en *SPM* como en *IBASPM*.

2.2. Sujetos

La muestra incluía 20 sujetos con Esquizofrenia (13 hombres) y 18 voluntarios sanos o controles (10 hombres). La edad media era de 33.7 años (desviación estándar, 9.4) y 36.5 (desviación estándar, 12.3) para los controles y para los pacientes, respectivamente. Se diagnosticó la enfermedad con el criterio *DSM-IV*, confirmándose con una entrevista semiestructurada. Además, los pacientes se encontraban en un estadio de la enfermedad en el que era muy probable que presentaran alteraciones estructurales. En Reig et al [6] se dan más detalles acerca de esta muestra.

2.3. Adquisición de las imágenes de *RM*

El protocolo utilizado consistió en una secuencia eco de gradiente 3D potenciada en *T1* adquirida en un equipo Gyroscan de Philips (1.5 Tesla) con los siguientes parámetros: tamaño de matriz 256x256, tamaño de píxel 0.9x0.9 mm, tamaño de corte 1.1 mm, ángulo de giro 30º y tiempo de eco 4.6 ms. Las secuencias potenciadas en *T1* permiten diferenciar claramente la sustancia blanca de la sustancia gris, siendo más adecuadas para la segmentación de la sustancia gris.

2.4. Segmentación Manual

Un único experto perteneciente al Laboratorio de Imagen Médica del Hospital General Universitario Gregorio marañón realizó la segmentación manual del núcleo caudado en las imágenes de *RM* cerebrales siguiendo el protocolo descrito en Arango et al [8]. Este enfoque no tiene en cuenta el error intra e inter-observador de la segmentación manual para facilitar las comparaciones. No obstante, esta segmentación ya se ha validado en otros trabajos [6], [8].

2.5. Evaluación

Las segmentaciones manual y automática se compararon utilizando la tasa de solapamiento y medidas volumétricas. Esta tasa se define como la proporción entre el número de vóxeles incluidos en ambas segmentaciones y el número total de vóxeles segmentados. Cuando las dos segmentaciones coinciden totalmente, la tasa de solapamiento es del 100%. Respecto a la volumetría, se considera como valor de referencia (*gold standard*) los resultados de la segmentación manual. Utilizando ambas medidas se puede averiguar si bajas tasas de solapamiento son debidas a desplazamientos de las máscaras (en cuyo caso los volúmenes de las dos segmentaciones son muy parecidos).

3. Resultados

En la Tabla 1 se detalla la tasa de solapamiento entre la segmentación manual y automática utilizando cuatro atlas de referencia distintos. En general, los resultados, tanto de los pacientes como de los controles, muestran una baja tasa de solapamiento (menor del 80%). Respecto al atlas utilizado, se obtiene un error ligeramente mayor con el atlas estándar *MNI AAL* que con los atlas más específicos. Además, existe una gran variabilidad de la tasa de solapamiento, siendo superior en los pacientes. Este comportamiento también se puede observar en la Figura 2, donde se representa la tasa de solapamiento para cada sujeto del estudio y atlas utilizado.

En la Figura 3 y en la Figura 4 se muestran la imagen de RM cerebral, las máscaras de solapamiento y no solapamiento de las segmentaciones manual y automática obtenidas para un paciente y un control, respectivamente. Se observa el buen ajuste de las máscaras a los ventrículos.

	Atlas							
	IBASPM		Todos los Sujetos		Sólo Pacientes		Sólo Controles	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Pacientes (LCAUD)	0.36	0.17	0.38	0.18	0.38	0.17	0.39	0.18
Controles (LCAUD)	0.53	0.09	0.56	0.08	0.55	0.08	0.58	0.08
Pacientes (RCAUD)	0.48	0.21	0.51	0.20	0.51	0.20	0.52	0.21
Controles (RCAUD)	0.67	0.04	0.70	0.04	0.70	0.04	0.71	0.03

Tabla 1. *Tasa de solapamiento entre la segmentación manual y automática del núcleo caudado izquierdo (LCAUD) y derecho (RCAUD) en pacientes y controles, utilizando cuatro atlas diferentes: media y desviación estándar (DS).*

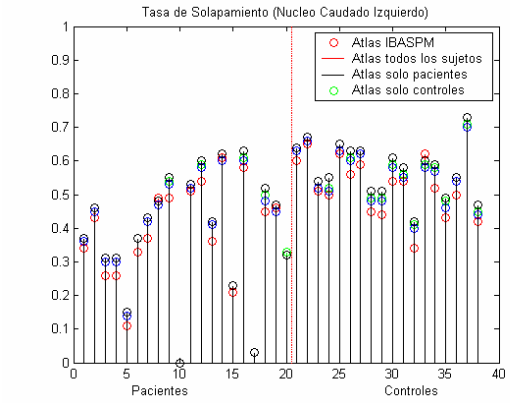
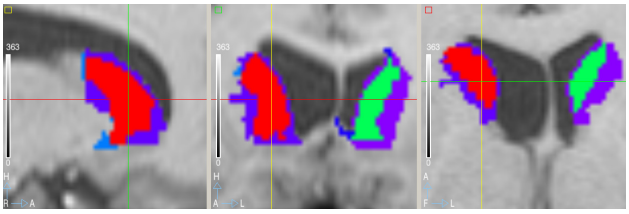
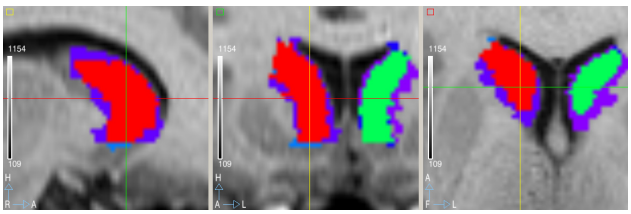


Figura 2. *Tasa de solapamiento para cada sujeto del estudio y atlas utilizado (núcleo caudado izquierdo).*



VISTA SAGITAL VISTA CORONAL VISTA AXIAL

Figura 3. *Ejemplo de las máscaras de solapamiento y no solapamiento en el caso de un paciente que presenta hipertrofia del ventrículo lateral (paciente 1, atlas MNI AAL). Núcleo caudado derecho: en azul claro, la segmentación automática (sólo vóxeles no solapados); en rojo, solapamiento entre ambas segmentaciones y en morado oscuro, la segmentación manual (sólo vóxeles no solapados). Núcleo caudado izquierdo: en azul oscuro, segmentación automática; en verde, solapamiento y en morado claro, segmentación manual. Las imágenes siguen la convención radiológica: izquierda en la imagen es la derecha del sujeto.*



VISTA SAGITAL VISTA CORONAL VISTA AXIAL

Figura 4. *Ejemplo de las máscaras de solapamiento y no solapamiento (control 1, sujeto 21, atlas MNI AAL). Se aplica la misma elección de colores que en la Figura 3.*

La comparación de datos de volumetría de las segmentaciones manual y automática está detallada en la Tabla 2. Los volúmenes obtenidos con la segmentación automática se acercan más a los valores ofrecidos por la segmentación manual (referencia) que la tasa de solapamiento (referencia, 100%). Un caso extremo ocurre al utilizar el atlas construido con todos los sujetos, donde el volumen medio del núcleo caudado derecho en los controles es 3.43 cc y con la segmentación manual, 3.44 cc. Al igual que con la tasa de solapamiento, se obtienen resultados con menor error en media, con los atlas más específicos que con el atlas suministrado por la herramienta. La variabilidad de la volumetría es mayor en los pacientes que en los controles respecto a los resultados de la segmentación manual. Sin embargo, utilizar el atlas *MNI AAL* proporciona una variabilidad más cercana a la de la referencia.

	Seg. Manual		Segmentación Automática							
			IBASPM		Todos los Sujetos		Sólo Pacientes		Sólo Controles	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	SD
Pacientes (LCAUD)	3.14	0.79	2.11	0.99	2.44	1.30	2.38	1.26	2.29	1.05
Controles (LCAUD)	3.26	0.55	2.43	0.48	2.78	0.51	2.70	0.51	2.67	0.50
Patientes (RCAUD)	3.11	0.82	2.52	0.94	2.99	1.31	2.94	1.26	2.80	1.07
Controles (RCAUD)	3.44	0.58	2.97	0.51	3.43	0.59	3.38	0.54	3.29	0.54

Tabla 2. *Volumen en cc del núcleo caudado izquierdo (LCAUD) y derecho (RCAUD) de la máscara de segmentación manual y automática utilizando cuatro atlas diferentes: media y desviación estándar (DS).*

4. Conclusiones

La evaluación realizada ha mostrado que, en general, la exactitud que proporciona *IBASPM* no es lo suficientemente buena como para sustituir al técnico experimentado en la tarea de segmentación del núcleo caudado, aunque sí podría serlo para fijar una máscara inicial sobre la que retocar manualmente después.

Respecto a la influencia del grupo de sujetos bajo estudio, los resultados tanto de la tasa de solapamiento como del volumen son peores en el grupo de pacientes que en el de controles. Esta disparidad podría sesgar futuros estudios morfométricos intergrupo. Un punto crítico en las técnicas de segmentación y posible causa de esta diferencia es el patrón de referencia al que se registran las imágenes a segmentar y su atlas asociado. Como ocurre con el de *IBASPM,* se suelen construir con imágenes de sujetos normales por lo que no recogen información sobre la variabilidad intergrupo.

El atlas utilizado también es otro factor a tener en cuenta. La tasa de solapamiento se ve ligeramente afectada por este factor. Sin embargo, el volumen medio es más cercano al de referencia con atlas más específicos mientras que con el atlas *MNI AAL* la desviación estándar se acerca más a la de referencia. Habría que cuestionarse la importancia de crear atlas más específicos que no aportan diferencias significativas, incrementándose el tiempo de ejecución de la segmentación.

Por otra parte, coincidencia en la volumetría no implica alta tasa de solapamiento ya que puede haber cierto desplazamiento entre ambas segmentaciones como ocurre en este trabajo. No son necesarias altas tasas de solapamiento si los estudios son volumétricos, pero son de gran importancia si se estudian otros parámetros que dependen de la región del cerebro como sería el caso de imágenes PET.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los siguientes proyectos: CIBER CB06/01/0079 (Ministerio de Sanidad y Consumo), CDTEAM Programa CÉNIT (Ministerio de Industria), FIS PI052271 (Ministerio de Sanidad y Consumo) y la Fundación Mutua Madrileña (2007-2010).

Referencias

[1] Shenton ME, Dickey CC et al. A review of MRI findings in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol 49(1-2), 2001, pp 1-52 (ISSN: 0920-9964).

[2] Alemán-Gómez Y, Melie-García L, Valdés-Hernandez P. IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. *12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, Florencia (Italia), 2006, pp 1-15.

[3] Collins DL, Zijdenbos AP, Baaré WFC, Evans AC. ANIMAL+INSECT: Improved Cortical Structure Segmentation. *Information Processing in Medical Imaging*, Visegrád, 1999, Editores Kuba A, Sámal M, Todd-Pokropek A, vol 1613, pp 210-223 (ISBN: 3540661670).

[4] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labelling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single subject brain. *Neuroimage*, vol 15, 2002, pp 273-289 (ISSN: 1053-8119).

[5] Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam E-C, Kim KW. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology*, vol 50(7), 2008, pp 569-581 (ISSN: 0028-3940).

[6] Reig S, Penedo M, Gispert JD, Pascau J, Sánchez-González J, García-Barreno P, Desco M. Impact of ventricular enlargement on the measurement of metabolic activity in spatially normalized PET. *Neuroimage*, vol 35, 2007, pp 748–758 (ISSN: 1053-8119).

[7] Wu M, Rosano C, Lopez-Garcia P, Carter CS, Aizenstein HJ. Optimum template selection for atlas-based segmentation. *NeuroImage*, vol 34(4), 2007, pp 1612-1618 (ISSN: 1053-8119).

[8] Arango C, Breier I, McMahon R, Carpenter JrWT, Buchanan RW. The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal and caudate brain volumes. *American Journal of Psychiatry*, vol 160, 2003, pp 1421–1427 (ISSN: 1535-7228).

Segmentación Automática de Imágenes de Perfusión de Resonancia Magnética de Hígado Mediante Separación Ciega de Fuentes: Aplicación al Análisis Farmacocinético del Carcinoma Hepatocelular

J. Ródenas García[1], R. Sanz Requena[2], L. Martí-Bonmatí[2], G García Martí[2], J.J. Rieta[3]

[1] DIEEAC, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España, juan.rodenas@ulcm.es

[2] Servicio de Radiología, Hospital Quirón, Valencia, España

[3] Biomedical Synergy, Universidad Politécnica de Valencia, España

Resumen

La perfusión del hígado puede ser cuantificada mediante el análisis farmacocinético de imágenes de resonancia magnética con contraste. Para realizar este análisis es necesario conocer las curvas de captación de los vasos sanguíneos y del tejido, para lo cual se deben segmentar correctamente aquellas regiones de la imagen que correspondan a arterias, venas, tejido normal y tejido patológico. El objetivo de este trabajo es evaluar la viabilidad de las técnicas de separación ciega de fuentes (Blind Source Separation, BSS), basadas en el análisis de componentes independientes (Independent Component Analysis, ICA), para identificar y separar las diferentes componentes hemodinámicas presentes en las imágenes de resonancia magnética de hígado adquiridas; con el fin de extraer automáticamente las curvas de intensidad de señal-tiempo del tumor, parénquima hepático, arteria hepática y vena porta, necesarias para realizar un análisis farmacocinético. Los resultados demuestran que se pueden segmentar perfectamente el tumor, el parénquima, las arterias y las venas, y permiten concluir que las técnicas BSS pueden ser utilizadas para aumentar la precisión del análisis farmacocinético del hígado.

1. Introducción

Los estudios de perfusión de resonancia magnética (RM) de hígado han ganado un papel importante en el diagnóstico y caracterización de las lesiones hepáticas gracias a los avances en la técnica, que han permitido disminuir el tiempo de adquisición de las imágenes, y la utilización de nuevas secuencias y medios de contraste, que han mejorado la información sobre la vascularización del hígado. Uno de los mayores retos de la RM abdominal ha sido adquirir imágenes de un tejido con movimiento causado por la respiración. Inicialmente se obtenían imágenes spin eco en T1 y T2 con secuencias que adquirían datos en un periodo de tiempo prolongado. En los equipos actuales, las técnicas rápidas, tales como eco de gradiente multicorte potenciada en T1 con destrucción de la magnetización transversal residual (sGE), con tiempos de repetición más cortos, pueden adquirir una secuencia en un periodo de apnea [1].

Otro aspecto importante en las imágenes de RM del hígado es la utilización de contrastes intravenosos, los cuales provocan una marcada elevación de la señal en imágenes potenciadas en T1. Esta técnica se utiliza para evaluar lesiones hepáticas focales en base a su vascularización, la cual puede ser distinguida del parénquima hepático normal adyacente [2]. El hígado es el único órgano que tiene un aporte sanguíneo doble, recibiendo el 70-80% de flujo aferente de la vena porta y el 20-30 % de la arteria hepática. Los tumores hepáticos desarrollan aporte sanguíneo selectivo venoso portal o arterial hepático, según las características especificas del tumor. El carcinoma hepatocelular (CHC) es la lesión de origen maligno más común y es el quinto cáncer más frecuente en el mundo [3]. Su alta tasa de mortalidad refleja su grave pronóstico y se presenta generalmente en pacientes con cirrosis [4].

Los estudios mediante modelado farmacocinético permiten cuantificar, a partir de secuencias dinámicas de perfusión de RM, los parámetros que caracterizan el hígado en base a su permeabilidad vascular, lo que los convierte en una herramienta de gran interés para detectar estados de angiogénesis y cuantificar su evolución con la enfermedad y el tratamiento [5], [6]. Para realizar el análisis farmacocinético de los estudios de perfusión de hígado, es necesario suministrarle al modelo las funciones de entrada arterial y venosa y las curvas de captación del tejido, tanto del parénquima hepático como del CHC.

La Separación Ciega de Fuentes ("Blind Source Separation", BSS) consiste en la recuperación de un conjunto de señales que no han podido ser observadas directamente, a partir de otro conjunto de señales obtenidas como mezclas de las fuentes. El Análisis de Componentes Independientes ("Independent Component Analysis", ICA) es la forma más extendida de solucionar el problema BSS. Consiste en recuperar un conjunto de señales fuente a partir de la observación de mezclas lineales de las mismas [7]. Nada se conoce de las señales fuentes o de la estructura de la mezcla, la única hipótesis es la independencia estadística entre las fuentes [8], [9].

El objetivo de este trabajo es evaluar la aplicabilidad de las técnicas BSS basadas en ICA, en la segmentación automática del parénquima hepático y el CHC, para poder obtener las curvas intensidad-tiempo de ambas regiones; así como, en la segmentación de las arterias y las venas en

las imágenes de RM de perfusión de hígado, para obtener de forma automática la función de entrada arterial y venosa, necesarias para el modelado farmacocinético.

2. Materiales y método

2.1. Sujetos de estudio y adquisición

Se estudiaron seis pacientes con diagnóstico de CHC. Las imágenes fueron adquiridas utilizando un equipo de Resonancia Magnética (RM) de 1.5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Cada adquisición dinámica utilizó una secuencia eco de gradiente multicorte potenciada en T1 con destrucción de la magnetización transversal residual (sEG). Los parámetros de adquisición fueron: TR = 87,1 ms, TE = 1,13 ms, ángulo de excitación = 60º, matriz de adquisición = 512x512, grosor de corte = 6 mm, tamaño de píxel reconstruido = 0,74 x 0,74 mm, número de cortes = 20, número de dinámicos por corte = 40. A los pacientes se les inyectó 0,2 ml/kg de un contraste paramagnético (Gd-DTPA-BMA, Omniscan, GE Healthcare, UK) en bolo a 4 ml/s, con 40 ml de suero salino para empuje y lavado.

Antes de aplicar ICA, las imágenes de RM del hígado fueron corregistradas utilizando un algoritmo de corregistración no lineal (SPM, University Collage London, UK).

2.2. Segmentación de las imágenes de RM

Para obtener las curvas necesarias para el análisis farmacocinético, se extrajeron primero las curvas intensidad de señal-tiempo mediante un algoritmo ICA. Este algoritmo es un método estadístico diseñado para identificar patrones temporal o espacialmente independientes. Se puede asumir, como así lo corroboran los resultados obtenidos, que en las imágenes de perfusión estudiadas los tejidos que presentan un diferente comportamiento hemodinámico están distribuidos de forma espacialmente independiente y, por lo tanto, pueden ser distinguidos mediante ICA. Además, este método de separación suministra un mapa del grado de influencia que cada componente independiente tiene sobre la señal resultante, lo que permitirá comprobar la coherencia espacial de la segmentación. El algoritmo ICA utilizado fue FastICA [10], por su rápida convergencia y por haber demostrado gran robustez en numerosas aplicaciones biomédicas [11].

Matemáticamente, si la matriz $\mathbf{S}=[s_1, s_2, \ldots, s_N]^T \in \Re^N$ representa las N señales fuente y la matriz $\mathbf{X}=[x_1, x_2, \ldots, x_M]^T \in \Re^M$ denota la matriz de las M salidas de los sensores, es decir, la matriz observación, el modelo ICA para mezclas instantáneas lineales se define:

$$\mathbf{X} = \mathbf{A}\cdot\mathbf{S} \tag{1}$$

donde $\mathbf{A} \in \Re^{M\times N}$ es la matriz de mezcla desconocida. El objetivo es estimar **S** y **A**, a partir del conocimiento exclusivo de **X**.

Normalmente, para solucionar el problema ICA para mezclas lineales instantáneas, el objetivo es encontrar la siguiente transformación lineal:

$$\mathbf{S} = \mathbf{W}\cdot\mathbf{X} \tag{2}$$

donde **W** es la matriz que debe determinarse para obtener la transformación requerida.

Para obtener la matriz observación, las 40 imágenes de RM de cada corte en el que se había diagnosticado previamente la presencia del CHC fueron transformadas en una matriz. Las 40 filas de dicha matriz representan las señales observadas, es decir, cada una de las 40 imágenes temporales de perfusión y cada columna representa la intensidad de la señal para cada píxel a lo largo de las 40 imágenes temporales. Tras aplicar el algoritmo FastICA a la matriz observación, se obtuvieron la matriz de mezcla (**A**) y la matriz con las componentes independientes de salida (**S**). Las curvas intensidad de señal-tiempo de las componentes independientes de salida se obtuvieron representando las columnas de la matriz de mezcla.

A continuación, las componentes independientes de salida fueron analizadas y, se decidió, a partir de sus curvas intensidad de señal-tiempo, cuáles eran las que representaban una estimación de las curvas de captación típicas del CHC (captación inicial rápida y tendencia final mantenida o descendente) [12], del parénquima hepático (captación lenta y sostenida), de las arterias (zona basal, pico pronunciado, recirculación y lavado) y de las venas (pendiente inicial rápida, aunque de menor amplitud y retardada con respecto a la componente arterial, y lavado). Por último, una vez seleccionadas las 4 componentes independientes correspondientes al comportamiento hemodinámico de cada uno de los 4 tejidos (CHC, parénquima, arterial y venoso), se llevó a cabo una reconstrucción de las imágenes del corte bajo estudio utilizando exclusivamente dichas componentes por separado.

2.3. Análisis farmacocinético

El modelo extendido de Tofts, cuando se tienen dos funciones de entrada (arterial y venosa), como sucede en el hígado, se plantea como la siguiente integral de convolución para dos compartimentos [13]:

$$C_t(t) = \upsilon_{pa}C_a(t) + \upsilon_{pv}C_v(t) + \int_0^t (K^{trans1}C_a(\tau) + K^{trans2}C_v(\tau))e^{-k_{ep}(t-\tau)}d\tau \tag{3}$$

donde C_t representa la concentración de contraste en el espacio extravascular extracelular (EES), C_a la concentración de contraste en la arteria, C_v la concentración de contraste en la vena y $K^{trans}= K^{trans1} + K^{trans2}$.

A partir de esta ecuación se pueden obtener los parámetros farmacocinéticos mediante un ajuste de mínimos cuadrados entre la curva de entrada y la curva de salida del píxel. Los parámetros calculados fueron:

- Constantes de permeabilidad arterial (K^{trans1}, ml/min/100ml) y venosa (K^{trans2}, ml/min/100ml). En el tejido tumoral, su agresividad aumenta al aumentar K^{trans}; un tratamiento efectivo reducirá su valor.
- Ratio de extracción (k_{ep}, ml/min/100ml): refleja el retorno de contraste entre el EES y el vaso.

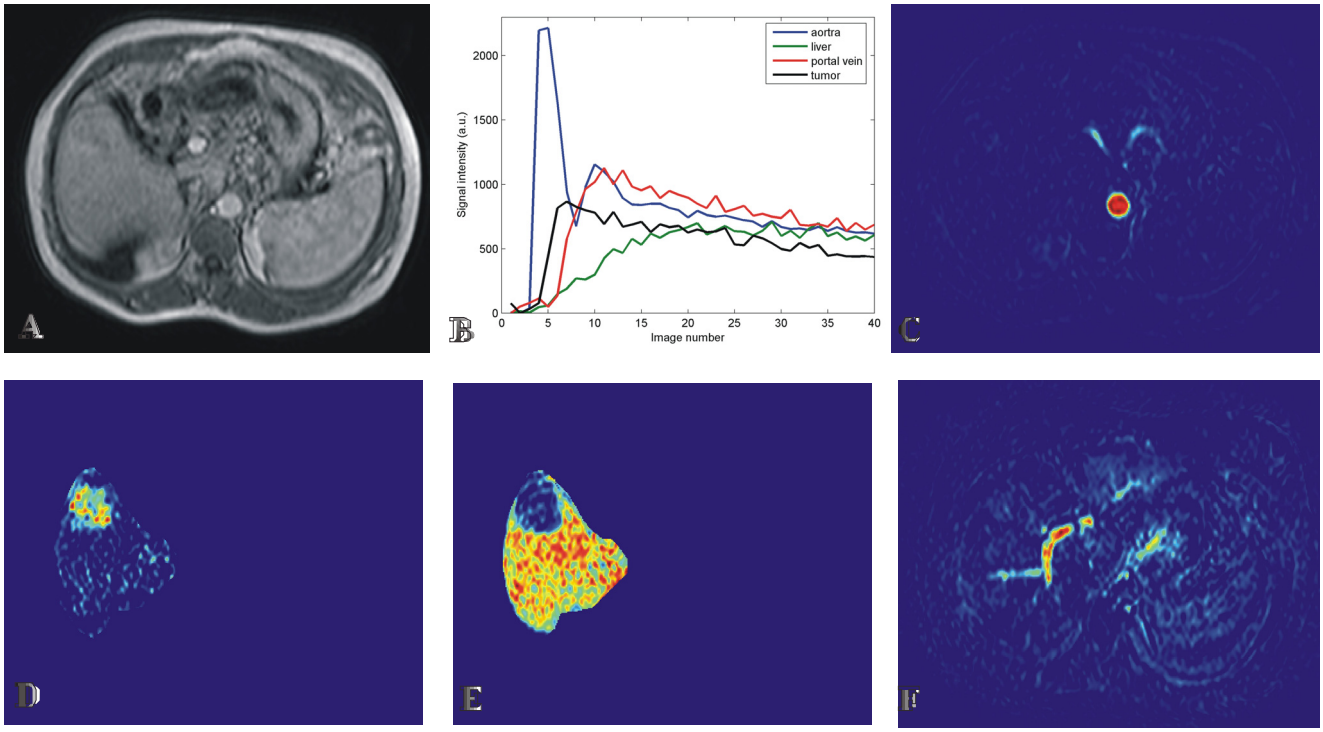


Figura 1. *Imagen del estudio de perfusión de hígado correspondiente al corte 11 del paciente número 1 (A). Las curvas intensidad de señal- tiempo y los mapas coloreados, de las componentes independientes que representan, en dicho corte, una estimación de las arterias, el tumor, el tejido hepático y las venas, se muestran respectivamente en B, C, D, E y F.*

- Fracción de volumen de espacio extravascular extracelular (υ_e, %): es un indicador de la densidad celular del tejido y de su volumen intersticial.
- Fracción de volumen vascular (υ_p, %): es una medida de la contribución vascular del tejido, que se puede utilizar para caracterizar el grado de neovascularización o capilarización de una lesión neoplásica.

2.4. Análisis de las imágenes

Para calcular los parámetros, se analizaron, aplicando el modelo farmacocinético descrito, dos regiones de interés en cada uno de los pacientes, CHC y parénquima hepático, seleccionadas automáticamente a partir de la segmentación de las imágenes de RM llevada a cabo mediante ICA. En el análisis se utilizaron como funciones de entrada arterial, venosa y del tejido, las curvas correspondientes a las componentes seleccionadas mediante ICA. En todos los estudios se analizaron píxel a píxel todos los cortes donde el CHC era visible. Dado que el modelo funciona con valores de concentración en el tiempo y los valores obtenidos mediante ICA en las imágenes de RM están expresados en intensidad de señal, se convirtieron previamente las curvas de intensidad a curvas de concentración [5]. Finalmente se calcularon los valores medios de los parámetros farmacocinéticos para cada uno de los análisis.

Se analizaron las diferencias entre las medias de los parámetros obtenidos mediante un análisis de varianza (ANOVA) de un factor, seguido de un test de contraste post-hoc de comparación múltiple (Student-Newman-Keuls). Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p<0,05; los resultados de los parámetros farmacocinéticos, se expresan como la media ± desviación típica.

3. Resultados

En todos los cortes analizados mediante ICA se obtuvieron, como componentes independientes, estimaciones de las curvas intensidad de señal-tiempo correspondientes al comportamiento hemodinámico del CHC, parénquima hepático, arterias y vena porta. Las imágenes coloreadas reconstruidas a partir de dichas componentes independientes eran perfectamente coherentes con las imágenes anatómicas. La Figura 1 presenta, a modo de ejemplo, la segmentación obtenida en el corte 11 del paciente 1.

Los resultados del análisis farmacocinético muestran que para el parénquima hepático y el CHC, K^{trans1} (93.2±29.8, 34.3±20.8, p=0.002) y K^{trans2} (33.1±28.8, 71.9±28.0, p=0.02), presentan diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor la permeabilidad arterial para el CHC que para el parénquima y menor la permeabilidad venosa. No se observaron diferencias significativas para k_{ep} (357.6±105.9, 280.9±108.8, p=0.431), v_e (40.8±12.4, 38.9±6.9, p=0.868) y v_p (4.7±5.2, 0.7±0.6, p=0.062).

4. Discusión - Conclusiones

ICA es un método estadístico diseñado para separar señales en componentes independientes y suministrar un mapa del grado de influencia que cada componente independiente tiene en la señal original, en este caso en la imagen original. Para cada componente independiente, ICA identifica automáticamente entre los vóxeles un patrón de señal, consistente y significativo, y asigna los vóxeles de manera ponderada con diferentes niveles de activación, para denotar el grado de asociación de esos vóxeles con el patrón de la señal.

En las imágenes reconstruidas, en escala de colores, a partir de la componente independiente seleccionada como estimación de la actividad tumoral, puede observarse cómo sólo aparecen especialmente resaltados aquellos vóxeles dentro del tumor que están asociados de forma consistente con un patrón de señal que posee una captación inicial rápida y tendencia final descendente, lo cual permite apreciar perfectamente la heterogeneidad del tumor, Figura 2.

Una limitación a tener en cuenta es la presencia de ruido en la estimación de las componentes seleccionadas, como resultado de una eficiencia mejorable por el algoritmo ICA o debido al ruido de las curvas producido por el movimiento. Un resultado de la presencia de ruido es la mezcla de las curvas de distintos tejidos en las componentes seleccionadas. En consecuencia, las imágenes reconstruidas a partir de cada una de las cuatro componentes independientes seleccionadas podrían contener interferencias de otros tejidos, además del tumor, parénquima hepático, arterias y vena porta.

En todo caso, la aplicación de un algoritmo ICA ha permitido extraer automáticamente las curvas intensidad de señal-tiempo y las imágenes segmentadas de las componentes espaciales correspondientes a las fuentes que se pretendían estimar. A partir de dichas curvas y de la segmentación obtenida, se realizó un análisis farmacocinético, concluyéndose que el parénquima hepático y el CHC presentan diferencias estadísticamente significativas para la permeabilidad vascular, K^{trans}, en todos los pacientes.

La metodología propuesta se ha aplicado sobre un número limitado de casos pero, aunque es necesario ampliar el estudio a un mayor número de pacientes y también a otro tipo de tumores, se puede afirmar que ICA aporta un método automático y objetivo para identificar las curvas de intensidad de señal-tiempo del tumor, parénquima hepático, arteria hepática y vena porta, que deben suministrarse al modelado farmacocinético del carcinoma hepatocelular, incrementando de esta forma la exactitud y la reproducibilidad del análisis farmacocinético.

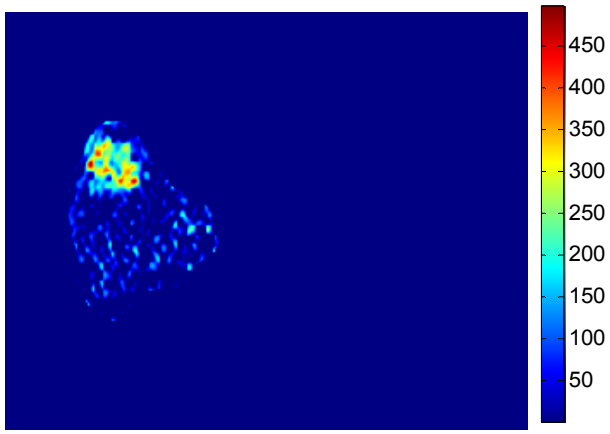


Figura 2.*Imagen en escala de colores de la segmentación del carcinoma hepatocelular del corte 11 del paciente 1.*

Referencias

[1] Semelka RC, Balci NC, Op de Beeck B, Reinhold C. "Evaluation of a 10-minute comprehensive MR imaging examination of the upper abdomen". *Radiology*; 211:189-195, 1999.

[2] Edelman RR, Siegel JB, Singer A, Dupuis K. "Dynamic MR imaging of the liver with Gd-DTPA: initial clinical results", *AM J Roentgenol*, 153:1213-1219, 1989.

[3] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. "Global cancer statistics". *Cancer J Clin*; 49:33-64, 1999.

[4] Nzeako UC, Goodman ZD, Isaac KG. "Hepatocellucar carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers". *Am J Clin Phatol*, 105:65-75, 1996

[5] Materne R, Smith AM, Peeters F, Dehoux JP, Keyeux A. Horsmans Y, Van Beers BE. "Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI". *Magn Reson Med*; 47:135-142, 2002.

[6] Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. "Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model". *Magn Reson Med*; 33:564-8, 1995.

[7] Comon P. "Independent component analysis, a new concept?". *Signal Processing* 36,287-314, 1994.

[8] Cardoso JF. "Blind signal separation: statistical principles" *Proceedings of the IEEE*, 86, 2009-2025, 1998.

[9] Hyvarinen A, Karhunen J, and Oja E. "Independent Component Analysis". *John Wiley & Sons, Inc*. ISBN: 0-471-40540-X., 2001.

[10] A. Hyvarinen, E. Oja. "Independent Component Analysis: Algorithms and Applications". *Neural Networks*, 13(4-5):411-430, 2000.

[11] James CJ, Hesse CW. Independent component analysis for biomedical signals. *Physiol Meas*. 2005 Feb;26(1):R15-39.

[12] Hayes C, Padhani R, Leach MO. "Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging". *NMR Biomed*; 15:154-163, 2002.

[13] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. "Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols". *J Magn Reson Imaging*; 10:223-32, 1999.

Diseño e Implementación de una Gammacámara para SPECT de Animales de Laboratorio

A. de Carlos, E. Lage, J.L. Villena, G. Tapias, A. Sisniega, J. J. Vaquero, M. Desco

Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Resumen

En este trabajo se ha implementado un detector de radiación gamma, diseñado para su posterior utilización en un tomógrafo SPECT de animales de laboratorio. El prototipo ha sido realizado utilizando una matriz de cristales de NaI(Tl) compuesta por 30 × 30 elementos de 1.4 mm × 1.4 mm × 6 mm separados entre sí por reflector blanco de 0.2 mm de grosor. Dicha matriz se acopló mediante grasa óptica a la superficie de un tubo fotomultiplicador sensible a posición con aproximadamente 46 mm² de área activa. La información direccional de los rayos detectados se basa en la utilización de colimadores: uno paralelo de alta resolución y baja energía, y un "pinhole" con diámetro de apertura de 0.75 mm. En el presente artículo se presentan los resultados esperados a partir de las simulaciones geométricas, así como resultados experimentales obtenidos con el colimador paralelo: resolución espacial intrínseca de ~1.65 mm, resolución de energía de 10.22 % y uniformidad integral extrínseca de 12.78 % en el centro del campo de visión (CFOV).

1. Introducción

La tomografía computarizada por emisión de fotón único o SPECT, es una técnica de imagen molecular que, por sus características, ha sido rápidamente adaptada para su uso en animales de laboratorio. Al igual que otras técnicas de imagen molecular, la SPECT está basada en el principio del trazador y en su capacidad para la medida de la distribución de concentraciones muy pequeñas de compuesto. Los trazadores utilizados en SPECT tienen una vida media relativamente larga, lo cual facilita su disponibilidad. Además, el marcado de ligandos endógenos es una práctica común en los departamentos de medicina nuclear de muchos hospitales, siendo éstas razones que hacen de la SPECT una técnica muy atractiva para su utilización como herramienta de investigación traslacional [1-2].

El detector que se presenta en este trabajo fue diseñado para tener alta resolución, buscando el máximo rendimiento posible a un coste razonable, ya que el sistema que debe integrar estos detectores debe ser simple y de bajo coste.

El presente documento está organizado de la siguiente forma: En la Sección 2 se proporciona una visión general del elemento detector, explicando sus características técnicas y las características teóricas derivadas de su configuración. En la sección 3 se describen las medidas de rendimiento llevadas a cabo y en la Sección 4 se resumen los resultados obtenidos discutiendo las implicaciones de los mismos.

2. Materiales

2.1. Tubo fotomultiplicador

Se ha utilizado el modelo H8500 de la empresa Hamamatsu Photonics. Se trata de un tubo fotomultiplicador sensible a posición ampliamente utilizado para este tipo de aplicaciones [3 - 10]. Este elemento tiene dimensiones externas de 52 × 52 × 14.7 mm^3 y un área activa efectiva de unos 46 × 46 mm^2; El fotocátodo es de bialkali; El efecto multiplicador se consigue mediante 12 etapas de dínodos de canal metálico que proporcionan una ganancia de aproximadamente 3×10^6. La matriz de 8 × 8 ánodos de salida se conecta a un circuito divisor de carga simétrico, capaz de convertir las 64 señales de los ánodos del PMT en sólo 16 señales. De esta forma, la información sobre la posición de interacción de los fotones se distribuye en 8 filas y 8 columnas, reduciendo el número de canales a digitalizar para la caracterización de los eventos.

2.2. Cristal de centelleo

Las características deseables de un cristal centellador son alta eficiencia intrínseca de detección, buena resolución de energía, y buena resolución espacial. Dada la no existencia de un cristal centellador que tenga todas estas características, los parámetros a evaluar a la hora de decidirse por una configuración u otra son los siguientes:

- *Composición química del cristal*: Un elevado número atómico y una alta densidad del material son importantes para una buena eficiencia de detección, mientras que la cantidad de fotones luminosos emitidos por cada keV de radiación incidente, es importante para una buena resolución de energía y resolución espacial. En la tabla 1 se muestran las principales propiedades físicas de algunos de los cristales centelladores utilizados para SPECT.

Cristal	Número Atómico	ρ (g/cm³)	τ (ns)	λ (nm)	Luz emitida*
NaI(Tl)	50	3.67	200	415	100
CsI(Tl)	54	4.5	1000	550	45 (118**)
CsI(Na)	54	4.51	630	420	85
$LaBr_3$:Ce	47	5.3	25	360	160

Tabla 1. *[11] Características de los Cristales de Centelleo comúnmente usados en aplicaciones SPECT. *Luz emitida relativa al NaI(Tl).**Debido a que el fotopico de emisión del CsI(Tl) no se adapta muy bien a la eficiencia cuántica del fotocátodo con bialkali, la emisión de luz efectiva es solo del 45 % con respecto al NaI(Tl).*

- *Cristal continuo o pixelado*: La utilización de cristales pixelados [3-9], en contraposición al uso de un único cristal continuo [12-14], es muy común en SPECT para pequeños animales. Cada aproximación tiene sus ventajas e inconvenientes. El cristal continuo es más fácil de ensamblar y la resolución de energía es mejor que en el cristal pixelado. Sin embargo, la resolución espacial intrínseca y la eficiencia de detección dependen del espesor del cristal, de forma que hay que llegar a un compromiso entre ambas. En los cristales pixelados, la resolución espacial intrínseca depende del tamaño de los elementos que forman la matriz de cristales y el efecto borde es considerablemente menor que en el caso de utilizar cristal continuo. No obstante, se produce una ligera pérdida de eficiencia de detección debido al material reflector que separa los elementos de la matriz.
- *Dimensiones del cristal*: Por un lado, el grosor de los elementos de la matriz debe ser suficiente para asegurar que aproximadamente el 95 % de los fotones incidentes para la energía objetivo interactuarán en el cristal. Por otro lado, la superficie del cristal debe determinarse teniendo en cuenta las restricciones de fabricación de cada material, la capacidad del tubo fotomultiplicador de distinguir entre dos cristales de un determinado tamaño y la pérdida de eficiencia de detección al disminuir el tamaño de los mismos.

Tras un estudio detallado, se eligió una matriz de cristales NaI(Tl) de 30 × 30 elementos de 1.4 mm × 1.4 mm × 6 mm separados por reflector blanco de 0.2 mm de grosor, fabricada por Saint Gobain Crystals. Esta configuración proporciona buena resolución espacial y sensibilidad, manteniendo los costes del sistema dentro de lo razonable.

2.3. Colimador paralelo

El rendimiento de esta configuración de la gamma cámara esta fuertemente afectado por la eficiencia geométrica del colimador (g) y por la resolución espacial debida al mismo (R_{coll}). Los valores teóricos para estos parámetros pueden calcularse utilizando las expresiones aproximadas (1-2), detalladas en [15].

$$R_{coll} \approx d(l_{eff} + b)/l_{eff}$$
$$g \approx K^2 (d/l_{eff})^2 [d^2/(d+t)^2] \qquad (1, 2, 3)$$
$$R_{sys} \approx \sqrt{R_{coll}^2 + R_{in}^2}$$

Los parámetros d y b son respectivamente, el diámetro de los agujeros del colimador y la distancia de la fuente de radiación a la superficie del mismo. El parámetro L_{eff} es la longitud efectiva del colimador y su valor es función de la energía de los fotones que interaccionen con él, t es el espesor de material absorbente entre agujeros consecutivos y K es una constante que depende de la forma de los agujeros del colimador. Para obtener la resolución espacial del sistema (3) debemos tener en cuenta la componente de la resolución espacial impuesta por el colimador (R_{coll}), y la resolución intrínseca del detector, que viene determinada por el cristal centellador, el tubo fotomultiplicador, y la electrónica de posicionamiento.

Se ha fabricado un colimador paralelo en plomo de agujeros cuadrados de 1 mm^2, 25 mm de longitud y un espesor septal de 0.2 mm. Con esta configuración, y a partir de las ecuaciones (1,3) se espera una resolución espacial del sistema en función de la distancia, dentro del intervalo de 1.8 mm a 3.5 mm.

2.4. Colimador "pinhole"

La mayor ventaja de la utilización de este tipo de colimador radica en la aplicación de un factor de magnificación a la imagen adquirida, que mejora la resolución intrínseca aparente del sistema, consiguiendo una resolución global que viene determinada principalmente por el diámetro del agujero. Los parámetros de diseño del colimador que van a determinar la resolución y sensibilidad del sistema se muestran en la siguiente figura:

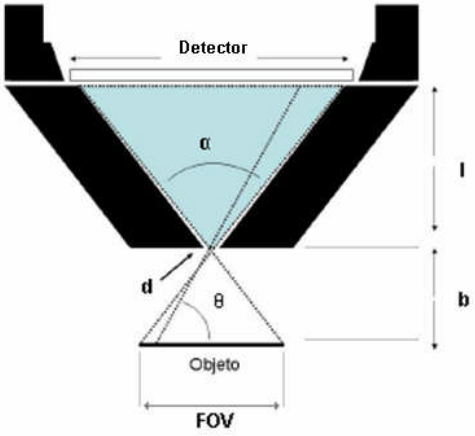


Figura 1. Principales parámetros de diseño de un colimador pinhole.

Las variables b y l se corresponden con la distancia desde la apertura del "pinhole" al objeto y a la superficie del detector respectivamente. Los parámetros d y α se corresponden con el diámetro de la apertura y su ángulo de apertura respectivamente. Con estos factores, y a partir de las expresiones aproximadas (4-6), es posible realizar una estimación del rendimiento del sistema.

$$R_{sys} \approx \sqrt{\left(\frac{b}{l} \times Ri\right)^2 + \left(Def \times \frac{l+b}{l}\right)^2}$$
$$Eficiencia(g) \approx \frac{d^2 \times \sin^3\theta}{16 \times b^2} \qquad (4, 5, 6)$$
$$FOV \approx 2 \times b \times \sin\left(\alpha/2\right)$$

El parámetro *Def* es el diámetro efectivo de la apertura del colimador, y su valor es función de la energía de los fotones incidentes y del coeficiente de atenuación del material utilizado para su fabricación. Como puede observarse en (5), la eficiencia geométrica depende en este caso de θ, que tal y como aparece en la figura 1, se refiere a la posición angular de la fuente con respecto al plano de la superficie del colimador.

En nuestro caso, el colimador "pinhole" se ha diseñado para estudios cerebrales de rata y ratón. Esta aplicación fija algunos requisitos iniciales de diseño, como son: FOV (campo de visión) de 25 y 45 mm para rata y ratón respectivamente y ROR (radio de rotación) mínimo de 20 y 30 mm. Con estas indicaciones de diseño y teniendo en cuenta el área útil del detector, se ha diseñado un colimador "pinhole" con ángulo α de 60º y aperturas intercambiables fabricadas de oro de 0.75 mm y 1 mm de diámetro. La longitud *l* del mismo es de 42 mm, obteniendo una magnificación aproximada de 1.7 cuando el objeto se encuentra a 25 mm del colimador. Con esta configuración, para estudios cerebrales de ratón se espera una resolución del sistema aproximada de 1.67 mm.

3. Medidas de rendimiento

Se han realizado las primeras pruebas de rendimiento del detector sin colimador y con el colimador paralelo de alta resolución. Para ello, se ha montado el detector en un "gantry" motorizado. Mediante la realización de un programa de control de movimientos y adquisición de datos, se implementó la posibilidad de realizar tanto estudios tomográficos como secuencias de movimientos programables de gran repetibilidad.

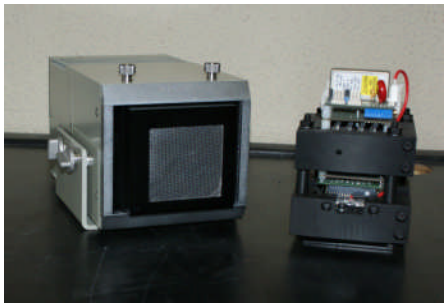


Figura 2. A la izquierda de la imagen aparece el detector montado con el colimador paralelo acoplado. A la derecha aparece el bloque compuesto por la matriz de cristales, el tubo fotomultiplicador, y la electrónica de acondicionamiento.

3.1. Uniformidad y resolución de energía

Para la evaluación de estos parámetros se ha usado una imagen de llenado de campo intrínseca del detector. Dicha imagen se obtuvo utilizando una fuente puntual con 50 µCi de ^{99m}Tc situada a una distancia 5 veces mayor que el FOV del detector.

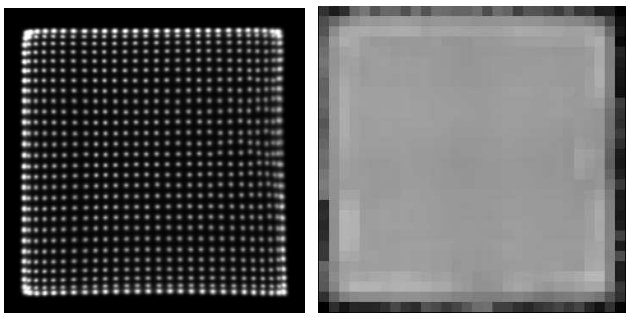


Figura 3. Izquierda: Imagen de llenado de campo obtenida con una fuente puntual de ^{99m}Tc situada a una distancia 5 veces mayor que el FOV del detector. A partir de dicha imagen se obtienen LUTs (Look-Up Tables) que permiten asignar los eventos detectados a cristales específicos del detector. A la derecha se muestra la misma imagen de llenado de campo una vez aplicada su propia LUT.

Los resultados obtenidos en los cálculos de uniformidad integral y diferencial para el CFOV (campo de visión central, que se corresponde con el 75 % del campo de visión completo), se muestran en la tabla 2:

Uniformidad Integral (CFOV)	Uniformidad Diferencial en X (CFOV)	Uniformidad Diferencial en Y (CFOV)
12.78 %	5.17 %	4.78 %

Tabla 2. *Valores de uniformidad integral y diferencial para el CFOV obtenidos después de alinear los espectros de energía de cada cristal del detector a una referencia común.*

Utilizando estas imágenes y con objeto de mejorar los valores obtenidos en estudios posteriores, se generarán dos archivos que sirven de base para el algoritmo de corrección de no uniformidad implementado. El primero de ellos es un mapa que contiene los valores de desplazamiento a aplicar a cada píxel de la imagen de llenado de campo, para alinear el fotopico de su espectro de energía a una referencia común. Mediante la aplicación de este mapa, las variaciones en la imagen debidas a la disposición no homogénea de los fotopicos de cada cristal quedan corregidas, implicando este proceso, una corrección parcial de la no uniformidad en la imagen. Posteriormente a la aplicación de este archivo a los datos originales, se obtuvieron imágenes de llenado de campo con diferentes ventanas de energía y a partir de cada una de ellas se obtuvo un nuevo mapa de corrección, que en este caso contiene la eficiencia relativa de cada cristal del detector para la ventana de energía seleccionada. El mapa generado en esta ocasión es capaz de corregir las variaciones en la imagen debidas a la no homogeneidad de ganancia de los diferentes fotocátodos del tubo.

Para medir la resolución de energía se aplicó a la imagen de llenado de campo el archivo de corrección, mencionado anteriormente, que alinea el fotopico del espectro de cada píxel a una referencia común. Una vez hecho esto, la resolución de energía del detector completo que se obtuvo fue del 10.22 %.

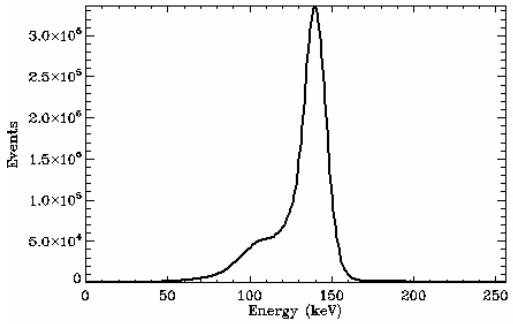


Figura 4. Espectro de energía completo del detector, después de alinear los espectros de energía de cada cristal del detector a una referencia común. *La Resolución de energía obtenida es del 10.22 %.*

3.2. Resolución espacial

En esta prueba se ha evaluado la resolución espacial del sistema en función de la distancia de la fuente al detector, utilizando el colimador paralelo de alta resolución descrito anteriormente. Para este estudio se utilizó un capilar de 1 mm de diámetro relleno con ^{99m}Tc. Éste fue

colocado en contacto con la superficie del colimador y paralelo al mismo. Mediante el soporte motorizado y el programa implementado para su control, se programaron rutinas para alejar el detector en pasos de 5 mm. De esta forma, se obtuvieron 11 imágenes del capilar a distancias de 0 a 50 mm en intervalos de 5 mm.

Una vez aplicados los archivos de corrección de energía y de uniformidad a las imágenes, utilizando una ventana de energía del 20%, se midieron las FWHM (Full With Half Maximum) en los perfiles de todas las filas de píxeles de la imagen asumiendo el valor medio de estas medidas como la resolución del sistema en dicha imagen. A partir de dichos valores se obtuvo una resolución intrínseca del detector de 1.65 mm y una resolución del sistema completo de 2.46 mm cuando situamos la fuente a 25 mm de distancia del detector.

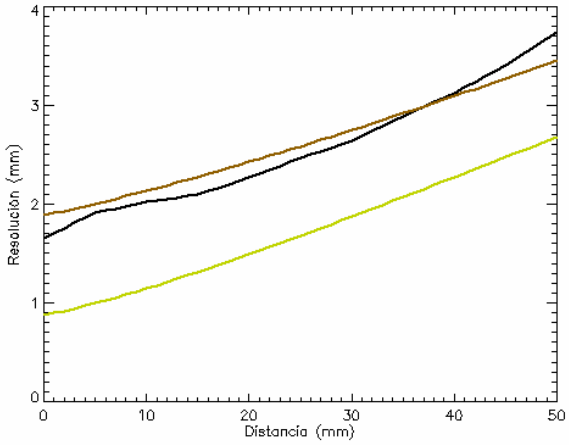


Figura 5. (En Negro) Resolución espacial del sistema en función de la distancia fuente-colimador medida con el colimador paralelo de alta resolución. (En marrón) Resolución espacial del sistema estimada con el colimador paralelo de alta resolución. (En verde) Resolución espacial estimada con el colimador pinhole de 0.75 mm de diámetro de apertura.

4. Discusión y conclusiones

Este trabajo presenta el diseño e implementación una gammacámara SPECT para pequeños animales de laboratorio. Las pruebas de rendimiento preliminares del detector presentan resultados acorde con los esperados, reafirmando de este modo la viabilidad de su utilización en el futuro prototipo de SPECT.

Quedan por caracterizar, para obtener una estimación completa del rendimiento del sistema realizado, parámetros como la linealidad espacial y la sensibilidad del detector, además de las diferentes pruebas con el colimador "pinhole" no presentadas en este trabajo debido a la no finalización de su fabricación.

Agradecimientos

Agradecemos a la técnica superior de anatomía patológica y citología Alexandra de Francisco, por su ayuda en las pruebas de rendimiento del detector.

El trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos TEC2004-07052-C02 del Ministerio de Educación y Ciencia, GR/SAL/024104 de la Comunidad de Madrid, y CD-TEAM, programa CENIT, Ministerio de Industria.

Referencias

[1] FD Rollo. *Nuclear Medicine physics, instrumentation and agents, First edition,* The C,V. Mosby Company. ISBN0-8016-4181-0.

[2] S.R. Meiklel, P Kench, M Kassiou. *"Small Animal SPECT and its place in matrix of molecular imaging technologies",* Phys. Med. Biol. 50 (2005) R45-R61

[3] George Loudos, Stan Majewski, Randy Wojcik, et.al, "Performance Evaluation of a Dedicated Camera Suitable for Dynamic Radiopharmaceuticals Evaluation in Small Animals", *IEEE Trans. Nucl. Sci.,* Vol. 54, No. 3, June 2007.

[4] Alexander Stolin, Donald Pole, Stan Majewski, Brian Kross, Andrew Weisenberger, Randolph Wojcik, and Mark B. Williams, "Design and Characteristics of a Small Animal Multi-Modality Scanner", *IEEE Nucl. Sci. Symposium Conference Record,* 2005.

[5] Alexander V. Stolin, Mark B. Williams, Bijoy K.Kundu, Stan Majewski, Vladimir Popov, and Andrew Weisenberger, "Characterization of Imaging Gamma Detectors for Use in Small Animal SPECT", *IEEE Nucl. Sci. Symposium Conference Record,* 2003.

[6] S. Majewski, et.al, "Small Animal Imaging by Single Photon Emission Using Pinhole and Coded Aperture Collimation", *IEEE Trans. Nucl. Sci.,* Vol. 52, No. 3, Junio 2005.

[7] Peter D. Olcott, Frezghie Habte, Angela M. Foudray, and Craig S. Levin, "Performance Characterization of a Miniature, High Sensitivity Gamma Ray Camera", *IEEE Trans. Nucl. Sci.,* Vol. 54, No. 5, October 2007.

[8] Tsutomu Zeniya, et.al, "Use of a Compact Pixellated Gamma Camera for Small Animal Pinhole SPECT Imaging", *Annals of Nuclear Medicine,* Vol. 20, No. 6, 409-416, 2006.

[9] F. Garibaldi, R. Accorsi, S. Majewski, et.al, "High Resolution and High Sensitivity Detectors for Functional Molecular Imaging with Radionuclides: the Role of Scintillator Pixel Size, Photodetector Anode Pitch, Collimation Technique, and of the Readout", *IEEE Nucl. Sci. Symposium Conference Record,* 2005.

[10] Juan José Vaquero, Senior Member, IEEE, Eduardo Lage, Lorena Ricón, Mónica Abella, Esther Vicente, Manuel Desco. "rPET Detectors Design and Data Processing", *IEEE Nuclear Science Symp. Conf. Rec*., Volume 5, 23-29 Oct. 2005 Page(s):2885 - 2889

[11] Mark T Madsen, "Recent Advances in SPECT Imaging", *The Journal of Nuclear Medicine,* Apr 2007, pg.661

[12] N. Schramm, **A.** Winwar, F. Sonnenberg and H. Halling, "Compact High Resolution Detector for Small Animal SPECT", *IEEE Trans. Nucl. Sci.,* Vol. 47, No. 3, June 2000.

[13] Cinti, M.N., Majewski, S., Williams, et.al, **"**Iodine 125 Imaging in Mice Using NaI(Tl)/Flat Panel PMT Integral Assembly **",** *IEEE Trans. Nucl. Sci.,* Vol. 54, No. 3, June 2007.

[14] R. Pani, R. Pellegrini, M.N.Cinti, P. Bennati, M. Betti, et.al, "Recent advances and future perspectives of gamma imagers for scintimammography", *Nucl. Inst. and Meth. A 569 (2006) 296-300.*

[15] SR Cherry, JA Sorenson, ME Phelps. *"Physics in Nuclear Medicine",* third edition Elsevier Science (USA), ISBN 0-7216-8341-X 2003

Pneumatic device for somatosensorial and pain stimulation compatible with magnetic functional resonance (fMRI) and Magnetoencefalography (MEG) DISNESO- 02

C. Maestu Unturbe [1,2] A.Cortés de Castro [1] J.M.Vázquez Méndez [1] E. Alfayate Sanz [3] F. del Pozo Guerrero [1,2]

1-Grupo de Bioingeniería y telemedicina,(GBT), ETSIT Universidad politécnica de Madrid 28040 Madrid

2-Centro de Tecnología Biomédica (CTB) Universidad politécnica de Madrid 28040 Madrid.

3-Fundación Cien Valderrebollo 5 28031 Madrid

..

Abstract:

A prototype has been developed to study the somatosensory activation using functional magnetic resonance imaging technologies (fMRI) .The complete system is based on two pneumatic pressure valves that activate an applicator which is totally compatible with the magnetic resonance and magnetoencephalography, and is controlled by programmable software. The system provides stimulation on the tender points area with accuracy of 0.8cm2, and it allows to determine the pain threshold in persons with different neuropathologies related with pain processes. It should be useful in the characterization and distinction of somatosensory, motor and pain areas.

1. Introduction

The location and characterization of the cerebral areas involved in the process of pain and their differentiation from other somatosensorial or motive stimuli is possible by means of the functional technologies for cerebral image (fMRI, RM-MEG), improving thus the knowledge and process of the information for some pathologies (Fibromialgia, Headaches etc). Though some of the most recent studies use the CO2 laser for the stimulation (1), our study is focused on the mechanoreceptors and nocioreceptors activation (2). Till now the design of compatible stimulation equipments with these technologies has a limited characterization. Recent researches (2005) use pneumatic somatosensorial stimulators (3), with the aim of registering evoked motor potentials. There are also people who, by means of magnetic resonance, evaluate the response to Fibromialgia patients by comparing them with controls (R.H. Gracely (2002)) (4). It is necessary to design new programmable devices based on pneumatic systems fully compatible with functional image technologies. This will allow us to characterize with a major precision (in the time domain as well as space domain) the eloquent cerebral areas responsible for these processes by means of programming pulses compatible with the sequences of captation of fMRI (5).

2. Material and methods.

This device is a complete system. All components have been designed, developed and assembled by the authors of this study in the GBT group. A first prototype has been developed for the cerebral processing of the pain which allows for asomatosensorial stimulation by means of gradients of pneumatic pressures. The materials used must be diamagnetic in order to make this device compatible with fRMI and MEG.. This is the reason why materials are non conductive plastic polymers, which are suitable to avoid the influence of magnetic fields.

The stimulation system consists of three modules:

1. A programmable software unit located in the control room of the RM or MEG, which allows the control of the thresholds of pain and the sequences of pulses. This software offers the possibility of making two different stimulations. First, we have the experimental stimulation, which consists in defining a threshold of pressure between 0 % and 100 %, defining also the number of pulses which we want to apply, as well as the maximum and minimum time intervals between consecutive pulses. The second stimulation modality is called “thresholds detection”, which consists in increasing the pressure slowly, until the subject notices pain. By using this modality we can characterize the pain threshold for each of the subjects.

2. The second module is a mechanical subsystem able to generate the required pressure and is located in the machine room of the magnetic resonance. It consists of a compressor and two control valves.
3. The third module is a system that applies the pressure and it is placed inside the room for fRM or MEG, in physical contact with the patient.

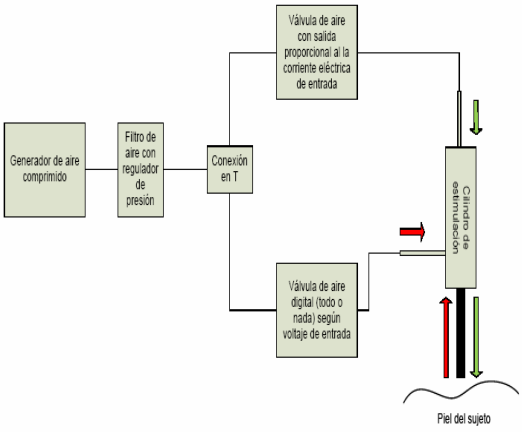


Fig 1. Description of the three different modules of the somatosensorial stimulation system DISNESO 02.

.A 3 Teslas GE RM's system has been used for this application. The system is located at the premises of the *Fundación Cien* in the *Queen Sofia Hospital devoted to* Alzheimer's study and university research. It consists of a closed coil magnetic resonance machine

This study consists of a characterization and process of painful signals in healthy patients plus its later, comparison with patients with neurological disorders in the processing of the pain (fibromyalgia etc). The following protocol was used for the patients' selection and for the application of the sequences of somatosensorial stimulation.

FASE	DESCRIPCIÓN
1	Test of "tender points" of FD.
2	Anatomic analysis
3	Somatosensorial 60%
4	Motor activation
5	Sensitive stimulation
6	Somatosensorial 80%

The first phase consists of a medical examination on Tender Points to determine the validity of the controls. Afterwards a questionnaire is provided to the patient where he is informed about the voluntary character of this experiment as well as its environmental conditions and possible risks

The second phase consists of an anatomical sequence (RM) that allows obtaining structural images of the brain. In the third phase a pulse train is applied on the epicondilo of the right arm by the stimulator device described before. The sequence of pulses in this phase reaches the 60 % of the maximum pressure.

The whole sequence of stimulations to the patient lasts five minutes and twelve seconds, from which, the first twelve are of preparation. Once finished the preparation, it begins another sequence, in which there are alternately applied thirty seconds of rest, and thirty seconds of stimuli, (fifteen pulses of a second of duration and a second apart between two consecutive ones). The synchronization with the clock of the magnetic resonance is realized manually

The phases fourth, fifth and sixth, are used for comparing motor response (6), somatosensorial at simple contact (7) and somatosensorial painful (7).

In the fourth phase the patient is asked to move the right hand in order to being able to register the motor response. During this phase no sequence of pulses was sent from the stimulator device.

In the fifth phase the stimulation is realized by contact in the ipsilateral zone of the hand, and the use of the stimulator device will not be necessary. Finally, in the sixth stimulation phase is realized consisting of the application of the same sequence of pulses described in the third phase, this time applying 80 % of the available pressure of the stimulator device (5 Kg/cm2) with the aim to produce "pain".

In order to analyze the results, the images are elaborated by means of diffusion tensors (4,5), where gradients are applied in the different planes of the space, to obtain information about the proton diffusion according to every plane of the space.

3. Results:

The initial results allows to identify the activated zones due to the difference in processing the three stimulation systems used, showing therefore its usefulness for the differential studies of the pain, which allows to classify the intensity and the trains of pulses to be used. New studies are necessary to be applied in patients with other processing techniques for the magnetic cerebral MEG signals.

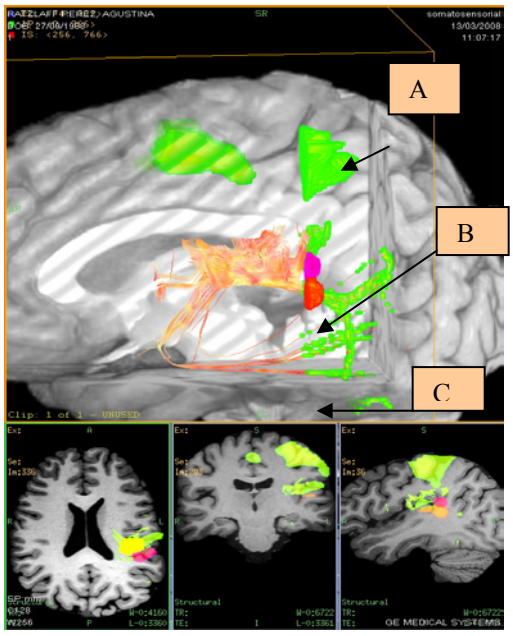


Fig 2. Image of the brain areas according to the different applied stimulation by using a reconstruction method based on diffusion tensors. (A) Elicit area using somatosensorial stimulation (B) Activation by motor activity (C) Activation obtained by painfull stimulation in the epicondilo area.

The rapid developments of imaging methods over the past years have led to a decrease in variability in the description of central pain responses between different studies and have led a definition of a central pain matrix with specialized subfunctions in man. In the near future we will see studies where the systems perspective allows for a better understanding of the functional areas of central pain (8).

4. Bibliography.

1- Nobukatsu Sawamoto, Manabu Honda, , Tomohisa Okada, Takashi Hanakawa, Masutaro Kanda, Hidenao Fukuyama1, Junji Konishi, and Hiroshi Shibasaki *Expectation of Pain Enhances Responses to Nonpainful Somatosensory Stimulation in the Anterior Cingulate Cortex and Parietal Operculum/Posterior Insula: an Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study* The Journal of Neuroscience,2000, 20(19):7438-7445

2- Chalela-Mantilla Juan *El Dolor y la Piel* Dermatología Peruana - VOL. 11, Nº 1, 2001

3- P. Montoya y C.Sitges *Abnormal affective modulation of Somatosensory brain processing Among Patients With Fibromyalgia* Psychosomatic Medicine (2005*)*. Viernes 1 Septiembre 2006. Volumen 2 - Número 5 p. 251 - 260

4- R. H.Gracely y F. Petzke *Functional magnetic resonance Imagin Evidence of Augmented Pain Processing in Fibromyalgia* Arthritis & Reumatism (2002)

5- David Borsook y Lino R Becerra *Breaking down the barriers: fMRI applications in pain, analgesia and analgesics* BioMed Central (2006).

6- Tetsu Goto, Youichi Saitoh, Haruhiko Kishima, Masayuki Hirata, Satoru OshinoNaoki Tani, Naoya Hashimoto, Amami Kato and Toshiki Yoshimine *The diffusion tensor image and tractography of the patients with post-stroke pain* Neuroscience Research, Volume 58, Supplement 1, 2007, Page 55

7- G Hadjipavlou, P Dunckley, T E Behrens, and I Tracey (2006) *Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls.* Pain 123(1-2):169–78.

8- M. Ingvar *Pain and functional imaging* Phil. Trans .R. Soc. Lond.B (1999) 354,1347-1358

Seguimiento de parametros cardio-respiratorios para la prediccion de exito en la prueba de desconexion de la ventilacion mecanica

M. Orini[1,3,4], B.F. Giraldo[2,3,5], R. Bailon[1,3], M. Vallverdu[2,3], L. Mainardi[4], S. Benito[6], I. Diaz[6], P. Caminal[2,3]

[1]GTC, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España; {michele,rbailon}@unizar.es
[2]Dept. ESAII,CREB, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España; beatriz.giraldo@upc.edu
[3]CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España
[4]Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano, Italia
[5] Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barecelona, España
[6]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcleona, España.

Resumen

La ventilacion mecanica es un metodo de soporte vital ampliamente utilizado en situaciones clinicas de deterioro de la funcion respiratoria. Este trabajo propone el estudio de parametros para la prediccion de extubacion de pacientes conectados a ventilacion mecanica. Se ha realizado un analisis tiempo-frecuencia para estimar la evolucion temporal de parametros cardio-respiratorios en 130 pacientes. Se han encontrado diferencias estadisticamente significativas en parametros que permiten clasificar pacientes que tuvieron exito y pacientes que fracasaron en el proceso de desconexion. Se ha propuesto una clasificacion basada en la frecuencia respiratoria, en el ritmo cardiaco y en las componentes espectrales de la variabilidad del ritmo cardiaco, a traves de la cual es posible clasificar correctamente mas del 80 % de los casos.

1. Introducción

Uno de los problemas más desafiantes en las unidades de cuidados intensivos es el proceso de desconexión de la ventilación mecánica (destete, weaning) para la restauración de la ventilación espontánea. Según las estadísticas, alrededor del 40 % de los pacientes que llegan a cuidados intensivos necesitan algún soporte de ventilación mecánica. De ellos, el 90 % puede desconectarse del ventilador en pocos días, mientras que los demás necesitan más tiempo para la desconexión.

La facilidad de separar un paciente de un ventilador mecánico se relaciona de forma inversa con la duración de la ventilación mecánica. Un período prolongado de soporte ventilatorio puede generar complicaciones clínicas para el paciente, además de los costes relacionados con el proceso de ventilación mecánica, entre otros [1]. Por otro lado, un fracaso en la prueba de desconexión puede causar serios problemas cardiorespiratorios. Cuando es retirada la ventilación mecánica, hasta un 25 % de los pacientes precisan ser reconectados por el severo distress respiratorio que sufren [2]. Existen varios estudios relacionados con el estudio de la variabilidad del patrón respiratorio [3-6].

La variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) se usa como método no invasivo para la evaluación de alteraciones del sistema nervioso autónomo (SNA) [7]. De acuerdo con el análisis espectral de la HRV, la banda de baja frecuencia (LF) está relacionada con la modulación del sistema simpático, aunque su interpretación es controvertida. La banda de alta frecuencia (HF) está relacionada con la actividad del sistema parasimpático y se debe principalmente a la arritmia sinusal respiratoria. La prueba de desconexión de un paciente de un ventilador mecánico representa un periodo de transición entre la ventilación mecánica y la espontánea. Esto implica un cambio en la actividad del SNA que se ve reflejado como un cambio en la HRV [8]. La ventilación mecánica puede alterar la función cardiovascular. Estos procesos de alteración se deben, entre otras causas, a la interacción entre la actividad del músculo cardíaco, la función ventricular, la distribución del flujo sanguíneo, el tono del SNA, el volumen pulmonar y la presión intratorácica. La respuesta final a la ventilación mecánica depende de las condiciones cardiovasculares basales del paciente [9]. Se han desarrollado diferentes métodos para analizar la coordinación cardio-respiratoria [10-12].

En este trabajo, se han estudiado las interacciones cardio-respiratorias de pacientes en proceso de extubación. El objetivo es comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas en la regulación del sistema autónomo entre pacientes que tienen éxito, y que pueden recuperar la respiración espontánea, y pacientes que fracasan y que tienen que ser reconectados al ventilador. Se ha propuesto además un método de clasificación basado en la frecuencia respiratoria, el ritmo cardíaco y las componentes espectrales de la HRV. Para caracterizar estas interacciones, altamente no estacionarias, se han empleado técnicas de análisis Tiempo-Frecuencia (TF).

2. Análisis de datos

Se han analizado señales electrocardiográficas (ECG) y de flujo respiratorio en 130 pacientes sometidos a ventilación mecánica y en proceso de extubación (base de datos WEANDB). Las señales fueron registradas en los los Departamentos de Cuidados Intensivos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) y del Hospital de Getafe (Getafe), siguiendo el protocolo aprobado por los correspondientes comités éticos. Usando criterios clínicos basados en la prueba del tubo en T, los pacientes han sido clasificados en dos grupos: grupo S, 91 pacientes cuya prueba de tubo en T se superó con éxito siendo un proceso de extubación satisfactorio, y grupo F, 39 pacientes que no superaron la prueba y por tanto no pudieron ser extubados.

La señal de flujo respiratorio se obtuvo mediante un pneumotacógrafo conectado a un tubo endotraqueal. El pneumotacógrafo consiste en un monitor Datex-Ohmeda con un transductor de reluctancia variable (Validyne Model MP45-1-871). La señal ECG se obtuvo usando un monitor SpaceLabs Medical. Ambas señales fueron registradas a una frecuencia de muestreo de 250 Hz. Una vez procesadas las señales cardíaca y respiratoria, se obtuvieron las series $RR(k)$ y $T_{\text{Tot}}(k)$, que representan la distancia temporal entre latidos cardíacos y los periodos respiratorios, respectivamente.

3. Metodología

3.1. Parámetros cardio-respiratorios

La señal ECG y la señal respiratoria se han procesado para estimar la evolución temporal de los parámetros cardio-respiratorios que se presentan en la Tabla 1.

La actividad respiratoria se ha evaluado a través de la frecuencia respiratoria $f_{\text{R}}(n)$ y de su variabilidad $\check{f}_{\text{R}}(n)$. La $f_{\text{R}}(n)$ se ha obtenido como el inverso de la serie temporal del periodo respiratorio $T_{\text{Tot}}(k)$, y remuestreando a 4 Hz. La $\check{f}_{\text{R}}(n)$ se ha obtenido filtrando paso-alto la $f_{\text{R}}(n)$ con una frecuencia de corte de 0,03 Hz.

Para el seguimiento de la actividad cardíaca, se han calculado el ritmo cardíaco $h(n)$, la HRV $\check{h}(n)$, y la evolución temporal de sus componentes espectrales. El ritmo cardíaco se ha obtenido a partir de las marcas de detección del complejo QRS, siguiendo un método basado en el modelo IPFM *(integral pulse frequency modualtion)*, que considera la presencia de ectópicos, y remuestrando a 4 Hz.

La HRV se ha obtenido filtrando paso-alto $h(n)$ con una frecuencia de corte de 0,03 Hz. Para el análisis tiempo-frecuencia de la HRV se ha usado la Distribución de Pseudo-Wigner Ville Suavizada (SPWVD) [14]. La SPWVD es una versión de la Distribución de Wigner-Ville en la que se usan kernels independientes para la reducción de los términos cruzados. En este caso, para el suavizado temporal se ha escogido una ventana rectangular de 25 segundos y para el suavizado frecuencial se ha utilizado una ventana exponencial con un factor de amortiguamiento de $32^{-1}\ s^{-1}$ y una resolución en frecuencia de 512^{-1} Hz. Para estimar la evolución de las componentes LF y HF de la HRV se ha descompuesto el espectro tiempo-frecuencia. Dado que la componente HF de la HRV está relacionada con el sistema parasimpático, y consecuentemente con la respiración, se ha usado la $f_{\text{R}}(n)$ para afinar la estimación de la HF [16]. El espectro tiempo-frecuencia se ha dividido en dos bandas en cada instante temporal :

banda LF: $[0{,}04 : f_{\text{R}}(n) - 0{,}125]$ Hz
banda HF: $[f_{\text{R}}(n) - 0{,}125 : f_{\text{R}}(n) + 0{,}125]$ Hz

Los máximos globales en estas bandas definen las frecuencias $f_{\text{LF}}(n)$ y $f_{\text{HF}}(n)$, y las amplitudes $A_{\text{LF}}(n)$ y $A_{\text{HF}}(n)$, de las componentes LF y HF. Las amplitudes normalizadas $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$ y $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$, que representan una estimación del balance simpatovagal, se han incluido también en el estudio. La normalización consiste en dividir la amplitud instantánea de una componente por la suma de las dos. En condiciones fisiológicas normales $f_{\text{HF}}(n)$ refleja la arritmia sinusal respiratoria, así que una diferencia entre $f_{\text{R}}(n)$ y $f_{\text{HF}}(n)$ podría indicar un cierto desequilibrio en la sincronización cardio-respiratoria ($e(n)$).

$f_{\text{R}}(n)$	frecuencia respiratoria
$\check{f}_{\text{R}}(n)$	variabilidad de $f_{\text{R}}(n)$
$h(n)$	ritmo cardíaco
$f_{\text{LF}}(n)$	frecuencia de la componente LF
$f_{\text{HF}}(n)$	frecuencia de la componente HF
$A_{\text{LF}}(n) = S_{\text{WV}}(f_{\text{LF}}, n)$	amplitud de la componente LF
$A_{\text{HF}}(n) = S_{\text{WV}}(f_{\text{HF}}, n)$	amplitud de la componente HF
$\hat{A}_{\text{LF}}(n) = \frac{A_{\text{LF}}(n)}{A_{\text{LF}}(n)+A_{\text{HF}}(n)}$	amplitud normalizada
$\hat{A}_{\text{HF}}(n) = 1 - \hat{A}_{\text{LF}}(n)$	amplitud normalizada
$e(n) = \frac{f_{\text{R}}(n)-f_{\text{HF}}(n)}{f_{\text{R}}(n)}$	diferencia $f_{\text{R}}(n)$ y $f_{\text{HF}}(n)$

Tabla 1. *Parametros cardio-respiratorios*

3.2. Análisis Estadístico

Los estadísticos presentados en la Tabla 2 se han calculado para cada parámetro cardio-respiratorio, obteniéndose 90 variables por cada paciente. La prueba de Mann Whitney se ha utilizado para encontrar diferencias significativas en los estadísticos de los parámetros cardio-respiratorios entre el grupo S y el grupo F. Los parámetros estadísticos, y los correspondientes p-valores, se han calculado inicialmente considerando la señal completa. Posteriormente, para conservar la información temporal, se ha utilizado una ventana móvil de 5 minutos y se ha estimado, para cada parámetro estadístico, el intervalo en el que aparecen las diferencias más significativas entre los dos grupos. De esta manera es posible encontrar diferencias locales que podrían aparecer solamente durante una parte del proceso, y no estimando los parámetros para todo el intervalo de tiempo de la prueba.

Considerando estos parámetros se ha usado el análisis discriminante de inclusión por pasos, basado en la minimización de la lambda de Wilks, para la clasificación de los pacientes. En este método se eligen automáticamente las variables independientes (en este caso los estadísticos de los

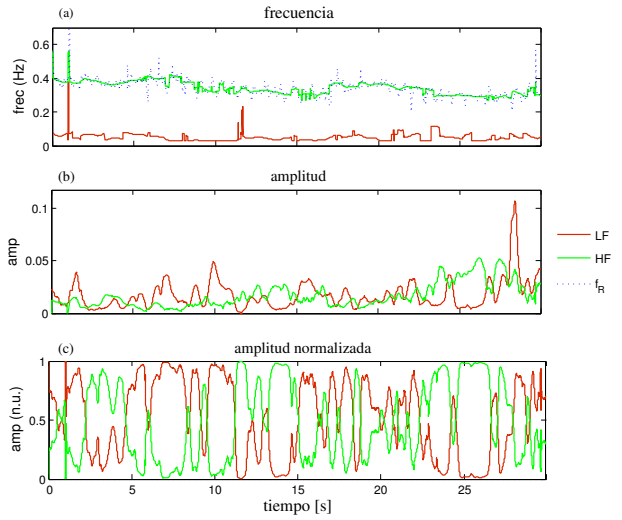


Figura 1. *Evolucion temporal de las componentes LF y HF*

parámetros cardio-respiratorios) que contribuyen de manera más significativa a la clasificación. Se ha realizado una primera clasificación (DA-1) usando los estadísticos calculados durante toda la prueba, y una segunda clasificación (DA-2) calculando los estadísticos en la ventana que, para cada parámetro, permite maximizar las diferencias entre los grupos.

$\bar{a}$	Media	a	Desviación estándar
a^{m}	Mediana	a^{Iq}	Rango intercuartíl
a^{5}	Quinto percentíl	a^{95}	Percentíl 95
a^{K}	Kurtosis	a^{Sk}	Coef de asimetría
a^{cv}	Coef de variación		

Tabla 2. *Estadısticos empleados en el anaálisis*

4. Resultados

Para cada paciente se ha estimado la evolución temporal de 10 parámetros cardio-respiratorios (Tabla 1).

Como ejemplo de descomposición de un espectro TF, la figura 1 presenta la evolución temporal de los parámetros espectrales de la HRV de un paciente perteneciente al grupo F. La tendencia central y la dispersión de los parámetros se han estimado usando 9 estadísticos (Tabla 2). En la figura 2 se muestra, a modo de ejemplo las medianas de la $f_{\mathrm{R}}(n)$ de todos los pacientes. Estos valores se han calculado en la ventana que maximiza las diferencias entre los grupos S y F (centrada 8 minutos después del comienzo de la prueba). Los pacientes que fracasan en la prueba (a la derecha) tienen una $f_{\mathrm{R}}^{\mathrm{m}}(n)$ significativamente más alta que los que tienen éxito ($p \approx 10^{-5}$).

En la Tabla 3 se presentan los p-valores (multiplicados por 1000) para todos los parámetros, calculados considerando la duración total de la prueba (30 minutos). Se observan diferencias significativas para: $h(n)$, $f_{\mathrm{R}}(n)$, $\breve{f}_{\mathrm{R}}(n)$, $f_{\mathrm{LF}}(n)$, $f_{\mathrm{HF}}(n)$ y $e(n)$. La evolución temporal de los p-valores se ha obtenido aplicando la prueba de Mann Whitney en cada paso de la ventana móvil. La Tabla 4 presenta, para cada parámetro, los p-valores mínimos y la posición de la ventana en la cual se han calculado. Para cada parámetro,

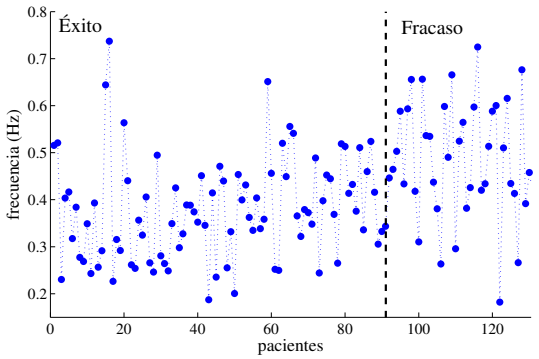


Figura 2. *Medianas de la frecuencia respiratoria $f_R^m(n)$ de todos los pacientes. Los pacientes del grupo F tienen una $f_R^m(n)$ mayor ($p \approx 10^{-5}$)*

los p-valores mínimos se encuentran en la línea superior, mientras que la posición del centro de la correspondiente ventana móvil se presenta en la línea de inferior. En los dos análisis discriminantes (DA-1 y DA-2) las variables se han elegido empleando los métodos de inclusión de variables por pasos. En DA-1 la mejor clasificación se ha obtenido con las variables $f_{\mathrm{R}}^{\mathrm{m}}$, $\bar{h}$, $f_{\mathrm{LF}}^{\mathrm{m}}$, con 76,2 % de los pacientes correctamente clasificados. En DA-2 se han empleado siete variables: $f_{\mathrm{LF}}^{\mathrm{Iq}}$, e , h^{m}, $f_{\mathrm{HF}}^{\mathrm{Sk}}$, $\bar{\breve{f}}_{\mathrm{R}}$, e^{Iq}, $A_{\mathrm{LF}}^{\mathrm{K}}$, con el 83,1 % de los pacientes clasificados correctamente. La Tabla 5 presenta la matriz de clasificación, obtenida mediante validación cruzada, aplicando el método *leave-one-out*.

	$\bar{a}$	a	a^{m}	a^{Iq}	a^{5}	a^{95}	a^{K}	a^{Sk}	a^{cv}
h	3	ns	4	ns	2	18	ns	ns	ns
f_{R}	†	ns	†	ns	4	†	ns	ns	ns
$\breve{f}_{\mathrm{R}}$	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	3	ns
f_{LF}	†	†	2	†	20	1	16	ns	ns
f_{HF}	†	ns	†	ns	1	†	ns	ns	ns
A_{LF}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A_{HF}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
$\hat{A}_{\mathrm{LF}}$	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
$\hat{A}_{\mathrm{HF}}$	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
e	ns	13	ns	ns	ns	43	ns	ns	ns
	ns=$p > 0{,}05$; † $= p < 0{,}001$								

Tabla 3. *p-values ($\cdot 10^3$) calculados considerando la duracion total de la prueba*

5. Discusión y conclusiones

El conocimiento de cuáles son los mejores indicadores de éxito en la prueba de desconexión de la ventilación mecánica es todavía un debate abierto. El objetivo de este trabajo es evaluar si los parámetros cardíacos y respiratorios se puedan usar como indicadores de éxito en el proceso de extubación. El estudio se ha realizado sobre 130 pacientes. Después de 30 minutos de respiración espontánea, 91 pacientes fueron extubados (grupo S), mientras que 39 fueron reconectados al soporte de ventilación mecánica (grupo F). A partir de las señales ECG y flujo respiratorio, y a través de técnicas de análisis tiempo-frecuencia, se ha estimado la evolución temporal de varios parámetros cardio-respiratorios (Tabla 1). La Distribución Pseudo-Wigner Ville Suavizada se ha elegido por su alta resolución conjunta tiempo-frecuencia y por la buena

	$\bar{a}$	a	a^{m}	a^{Iq}	a^{5}	a^{95}	a^{K}	a^{SK}	a^{cv}
h	1 24’	ns	1 25’	ns	† 27’	7 16’	ns	ns	ns
f_{R}	† 7’	15 14’	† 8’	34 12’	† 26’	† 7’	1 17’	10 17’	46 26’
$\tilde{f}_{\mathrm{R}}$	8 21’	39 7’	3 25’	33 24’	28 24 ’	45 14’	5 18’	1 9’	18 3’
f_{LF}	† 24’	† 24’	† 15’	† 16’	6 25’	† 24’	2 20’	9 20’	9 23’
f_{HF}	† 8’	46 3’	† 8’	ns	† 26’	† 4’	ns	2 6’	19 26’
A_{LF}	ns	ns	ns	ns	ns	44 25’	16 16’	6 17’	1 20’
A_{HF}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	36 24’	8 24’	32 26’
$\hat{A}_{\mathrm{LF}}$	27 20’	ns	20 20’	31 18’	21 16’	9 22’	29 18’	10 19’	27 15’
$\hat{A}_{\mathrm{HF}}$	27 20’	ns	20 20’	31 18’	6 25’	21 16’	29 18’	10 19’	5 22’
e	ns	1 26’	ns	13 12’	5 26’	6 26’	ns	49 17’	15 17’

ns = $p > 0{,}05$; † = $p < 0{,}001$

Tabla 4. *mınimos p-valores ($\cdot 10^3$) calculados en las ventanas møviles (lınea superior), y posicion de la ventana (lınea inferior, en [minutos’])*

	[%]	S	F	global
DA-1	$\hat{S}$	81,3	18,7	76,2
	$\hat{F}$	35,9	64,1	
DA-2	$\hat{S}$	85,7	14,3	83,1
	$\hat{F}$	23,1	76,9	

Tabla 5. *Matriz de clasificacion para DA-1 y DA-2*

atenuación de los términos cruzados. Para afinar la estimación de las componentes espectrales de la HRV se han definido bandas de frecuencia tiempo-variantes a partir de la información de la frecuencia respiratoria. La frecuencia respiratoria, el ritmo cardíaco y las frecuencias de las componentes LF y HF de la HRV de los dos grupos calculados durante toda la prueba, presentan diferencias significativas. El estudio de la evolución de los p-valores sugiere que no todos los instantes de la prueba son igualmente útiles en términos de decisión para la extubación. Para la mayoría de los parámetros, los mínimos p-valores aparecen en la segunda mitad de la prueba. Al comienzo de la prueba, un sentimiento de ansiedad común a todos los pacientes podría esconder las diferencias entre los grupos. Las amplitudes de las componentes LF y HF de la HRV no resultan globalmente relevantes, a menos que se normalicen sobre la amplitud total. Las amplitudes normalizadas difieren significativamente durante el ultimo tercio de la prueba. El seguimiento de los parámetros cardio-respiratorios durante la prueba de desconexión ha revelado que existen diferencias significativas en los mecanismos de regulación del SNA entre el grupo de éxito y el grupo de fracaso. El análisis discriminante basado en estos parámetros ha permitido clasificar correctamente más del 80 % de los pacientes. Este trabajo se puede considerar como un primer paso en la definición de patrones que permitan el reconocimiento automático de los sujetos que todavía no estén listos para dejar el soporte de ventilación mecánica.

6. Agradecimientos

Los autores agradecen al equipo del Dr. A. Ballestero del Hospital Universitario de Getafe su colaboración en la adquisición de las señales. Este trabajo ha sido financiado parcialmente por las ayudas TEC2007-68076-C02-01 y TEC2007-63637 del Ministerio de Educación y Ciencia del Gobierno Español.

Referencias

[1] Jiin-Chyr Hsu, Yung-Fu Chen, Hsuan-Hung Lin, Chi-Hsiang Li and Xiaoyi Jiang, “Construction of prediction module for successful ventilator weaning”, *New Trends in Applied Artificial Intelligence*, 2007, pp. 766-775 .

[2] M.J. Tobin, “Advances in mechanical ventilation”, *N. Engl. J. Med.*, 2001, Vol. 344, N. 26, pp. 1986-1996.

[3] M.J. Tobin, A. Jubran, F. Laghi, “Patient-ventilator interaction”, *Am J Respir Crit Care Med*, 2001 , Vol. 163, pp. 1059-1063.

[4] P. Casaseca de la Higuera, M Martón-Fernández and C Alberola-López, “Weaning from mechanical ventilation: A retrospective analysis leading to a multimodal perspective”, *IEEE Trans Biomed Eng*, vol 53, 2006, 1330-45

[5] M.C .Khoo, “Determinants of ventilatory instability and variability”, *Respiration Physiology*, 2000, 122(2-3), pp.167-82.

[6] Caminal P., M. Vallverdú, B. Giraldo, S. Benito, G. Vázquez, A. Voss, “Optimized symbolic dynamic approach for the analysis of the respiratory pattern”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2005, vol. 52, No. 11, pp. 1832-1839.

[7] The Task Force of ESC and NASPE,“Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use”, *Eur. Heart J.*, 1996, vol 17, 354-381

[8] Hsiu-Nien Shen, Lian-Yu Lin, Kuan-Yu Chen, Ping-Hung Kuo, Chong-Jen Yu, Huey-Dong Wu, Pan-Chyr Yang, “Changes of heart rate variability During Ventilator Weaning”, *Chest*, 2003, 123, pp. 1222-1228.

[9] Michael R. Pinsky,“Cardiovascular issues in respiratory care”, *Chest*, 2005, 128, pp. 592-597.

[10] C. Schäfer, M.G. Rosenblum, J Kurths, H.H. Abel, “Heartbeat synchronized with ventilation”, *Nature*, 1998, Vol.392, pp. 239-240.

[11] M.B. Lotric, A. Stefanovska, ”Sinchronization and modulation in the human cardiorespiratory system”, Phisica A., 2000, Vol.283 pp.451-461.

[12] E. Toledo, S. Akselrod, I. Pinhas, D. Aravot, “Does synchronization reflect a true interaction in the cardiorespiratory system?”, *Med. Eng. Phys.*, 2002, Vol.24 pp.45-52.

[13] J. Mateo and P. Laguna,“Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2003, vol 50, 334-343

[14] P. Novak and V. Novak,“Time-frequency mapping of the heart rate, blood pressure and respiratory signals”, *Med. Biol. Eng. Comput*, 1993, 31, 103-110.

[15] Mainardi L., Montano N., And Cerutti S, “Automatic decomposition of Wigner distribution and its application to heart rate variability”, Methods Inf. Med, 43; pp. 17-21, (2004)

[16] R. Bailón, P. Laguna, L. Mainardi and L. Sörnmo, “Analysis of heart rate variability using time-varying frequency bands based on respiratory frequency”, *Proc. of the EMBS-IEEE* , 2007, 6674-6677.

[17] N. Montano, T.G. Ruscone, A. Porta, F. Lombardi, M. Pagani and A. Malliani, “Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt”, *Circulation*, 1994, vol 90, 1826-1831.

Análisis del proceso de *weaning* mediante la caracterización temporal y frecuencial del patrón respiratorio

B.F. Giraldo[1,4,5], J. Chaparro[1,2], P. Caminal[1,3,5], R. Jané[1,4,5], S. Benito[6]

[1]Departament ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya UPC, Barcelona, España,
{Beatriz.Giraldo, Pere.Caminal, Raimon.Jane} @upc.edu
[2]Facultad de Ingeniería Electrónica, Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito, Bogota, Colombia,
jchaparr@escuelaing.edu.co
[3]Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, UPC, Barcelona, España
[4]Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barecelona, España
[5]CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España,
[6]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Resumen

En este trabajo se estudia la variabilidad del patrón respiratorio en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, asistidos mediante ventilación mecánica, en proceso de extubación. A partir de la señal de flujo respiratorio se han obtenido las series temporales que caracterizan el patrón respiratorio. Los pacientes han sido clasificados en función de su respuesta a la extubación, en grupo de éxito (E), fracaso (F) y reintubados (R). Mediante un análisis de la autocorrelación se ha encontrado que los pacientes del grupo F tienden a presentar un comportamiento más correlado. Igualmente, con el análisis espectral, a partir de la envolvente obtenida mediante modelos autorregresivos, se han encontrado diferencias en el orden del modelo para el grupo R respecto a los otros dos grupos. Así mismo el número de formantes en el grupo R es mayor que en los otros dos para las series temporales primarias.

1. Introducción

Una de las prácticas clínicas más desafiantes en una Unidad de Cuidados Intensivos UCI es el proceso de retirada de la ventilación mecánica. El inicio del proceso de desconexión del ventilador mecánico (*weaning*) conlleva una cierta incertidumbre por parte del personal médico, a pesar de que existen diferentes medidas clínicas cuantitativas que orientan el momento óptimo para de iniciar el *weaning* [1, 2]. La facilidad de separar un paciente de un ventilador mecánico se relaciona de forma inversa con la duración de la ventilación asistida. Tanto los modos de ventilación como los métodos utilizados para decidir la desconexión de pacientes son motivos de diferentes estudios a nivel nacional e internacional. Cuando es retirada la ventilación mecánica, hasta un 25% de pacientes necesitan ser reconectados de nuevo [3]. En la práctica clínica, uno de los métodos utilizados para el proceso de desconexión del respirador es la prueba de tubo en T.

El sistema respiratorio está controlado por múltiples parámetros, relacionados con el sistema nervioso central, así como por las estimulaciones a nivel químico que probablemente son determinantes en la variación ciclo a ciclo de la actividad y señal respiratoria [4]. Los quimiorreceptores presentan una constante de tiempo considerable que puede provocar desviaciones lentas del valor medio de los parámetros ventilatorios así como un aumento en la componente correlada. Otros estudios sugieren que las componentes oscilatorias pueden ser atribuidas a los quimiorreceptores periféricos del sistema nervioso [5, 6].

El patrón respiratorio puede ser caracterizado a partir de la señal de flujo respiratorio mediante las series temporales: tiempo de inspiración (T_I), tiempo de expiración (T_E), duración del ciclo respiratorio (T_{Tot}), volumen tidal (V_T), fracción inspiratoria (T_I/T_{Tot}), flujo inspirado medio (V_T/T_I) y la relación frecuencia–volumen tidal (f/V_T), siendo f la frecuencia respiratoria. El objetivo de este trabajo es el análisis de la variabilidad del patrón respiratorio en pacientes durante el proceso de *weaning*, a partir de las series temporales de la señal de flujo respiratorio, mediante un análisis estadístico, espectral y de autocorrelación simple, para determinar diferencias entre los pacientes que pueden mantener la respiración de forma espontánea y los pacientes que fracasan en este intento.

2. Metodología

2.1 Pacientes

Se analizaron señales de flujo respiratorio de 153 pacientes sometidos a ventilación mecánica y en proceso de extubación (base de datos WEANDB). Las señales provienen de pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y del Hospital Universitario de Getafe, obtenidas de acuerdo con los protocolos aprobados por sus comités éticos. Para la desconexión de la ventilación mecánica, los pacientes fueron sometidos a la prueba de tubo en T durante 30 minutos, y luego fueron clasificados en tres grupos: grupo **E**, 94 pacientes con éxito en la extubación y que mantuvieron la respiración espontánea pasadas 48 horas, grupo **F**, 38 pacientes que no superaron la prueba y fueron conectados de nuevo al ventilador, y grupo **R**, 21 pacientes que superaron la prueba durante los 30 minutos, fueron desconectados del ventilador, pero antes de 48 horas tuvieron que ser reintubados.

2.2 Medidas de la ventilación

La señal de flujo respiratorio se obtuvo mediante un pneumotacógrafo (monitor Datex–Ohmeda con transductor de reluctancia variable Validyne) conectado a un tubo endotraqueal. Los pacientes fueron registrados durante 30 minutos, a una frecuencia de muestreo de 250 Hz, La adquisición de los registros se hizo con una tarjeta National Instruments DAQCard 6024E. El protocolo de prueba de tubo en T consiste en desconectar al paciente del respirador y dejarlo respirar espontáneamente a través del tubo endotraqueal. Por cada señal registrada se obtuvieron las series temporales: Primarias - tiempo de inspiración (T_I), tiempo de expiración (T_E), duración del ciclo respiratorio (T_{Tot}), volumen tidal (V_T), y relacionadas: fracción inspiratoria (T_I /T_{Tot}), flujo inspirado medio (V_T /T_I), y la relación frecuencia – volumen tidal (f / V_T).

2.3 Análisis de datos

Análisis estadístico. Se ha estudiado la variabilidad entre el patrón respiratorio, a partir de las series temporales T_I, T_E, T_{Tot}, V_T, T_I /T_{Tot}, V_T /T_I, f /V_T, en los grupos de éxito (**E**), fracaso (**F**) y reintubados (**R**), mediante los estadísticos media, moda, desviación estándar, varianza, asimetría, curtosis, percentiles 5 y 95, y coeficiente de variación. Por cada serie y paciente se obtuvo la media ± desviación estándar. Se ha utilizado Mann-Whitney para analizar estadísticamente los resultados.

Análisis de Autocorrelación. El análisis de autocorrelación permite determinar la relación que existe entre una respiración y otra a un determinado intervalo de tiempo. La cuantificación del término "memoria a corto plazo" se ha determinado a partir del número de retardos consecutivos, comenzando con un retardo de una respiración, cuyos coeficientes de autocorrelación fueron estadísticamente diferentes de cero para $p < 0.01$. Para cada una de las series se tomó el valor de función de autocorrelación considerando un retardo de una respiración, así como los valores promedios para los primeros 200 coeficientes. La función de autocorrelación (r_k) utilizada sigue la especificación de Box, Jenkins y Reinsel [7], y se corresponde con la relación (1), (2):

$$r_k = \frac{c_k}{c_o} \qquad (1)$$

donde

$$c_k = \frac{1}{N}\sum_{n=1}^{N-k}(x_n - \bar{x})(x_{n-k} - \bar{x}) \qquad k = 0,1,2,\cdots \qquad (2)$$

es la autocovarianza estimada, k representa el *k-esimo* retardo, $\bar{x}$ y N son el media y el tamaño de la serie respectivamente.

Análisis Espectral. Dada una serie $x(n)$ su modelo autorregresivo está dado en la forma (3):

$$x(n) + a_1 x(n-1) + \ldots\ldots + a_p x(n-p) = e(n) \qquad (3)$$

donde $e(n)$ es una señal de ruido con media cero y varianza σ_ε^2. Los coeficientes a_i son los parámetros del modelo, y p el orden. A partir de este modelo la estimación espectral paramétrica se puede calcular de la forma (4):

$$p(w) = \frac{\sigma_\varepsilon^2}{\left|1 + a_1 e^{-jw} + \ldots\ldots + a_L e^{-jpw}\right|^2} \qquad (4)$$

El orden del modelo se estima de forma que permita seleccionar los picos más significativos del espectro. Se obtuvo el mejor modelo a partir del siguiente criterio (5) [8, 9]:

$$dE_p = \left|\frac{E_p - E_{p-1}}{E_p}\right| < \varepsilon \quad \text{para} \quad p = p_{opt}+1, \ldots, p_{opt}+K \qquad (5)$$

donde dE_p es una aproximación a la derivada del error de predicción mínimo E_p, ε y K son constantes, y p_{opt} es el orden óptimo. Este criterio estima el orden óptimo cuando la aproximación de la derivada del error de predicción se mantiene por debajo de un umbral ε durante K valores consecutivos de p. Se determinó el intervalo del orden del modelo para el cual la envolvente espectral permitía identificar las frecuencias más significativas de las series. Se obtuvo un intervalo entre 20 y 50, para el cual se fijaron los valores de ε = 0.001 y K = 4. La figura 1 presenta a manera de ejemplo el espectro correspondiente a la serie T_{Tot} de un paciente del grupo **F**, considerando diferentes órdenes del modelo (5, 20 y 50).

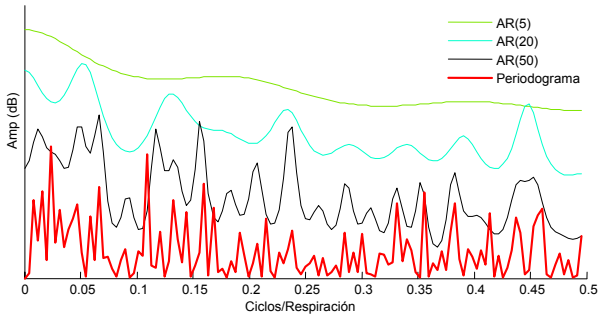


Figura 1. *Espectro de la serie T_{Tot} de un paciente del grupo F calculado mediante modelos AR(5), AR(20), AR(50) y periodrograma de 256 muestras.*

A partir de la envolvente espectral de las series, se estableció un grupo de frecuencias significativas que se determinaron caracterizando los formantes (máximos del espectro) mediante tres parámetros, propuesto en un trabajo previo del grupo [8]: la frecuencia F del formante, su amplitud M y su profundidad L, definida como la diferencia entre la amplitud M y la amplitud del mínimo lateral menos pronunciado. Con el propósito de eliminar picos espurios del espectro se tomaron los formantes cuya profundidad L superara los 3dB. La figura 2 presenta estas variables para la serie temporal del mismo paciente de la figura 1 y un modelo AR de orden 20.

3. Resultados

Análisis estadístico

De los estadísticos aplicados, presentaron diferencias significativas la media, moda, y los percentiles 5 y 95 entre los grupos **E** y **F** para las series temporales de T_{Tot}, T_E y T_I (Tabla 1). La media, la moda y el percentil 5 también presentaron deferencias significativas entre el grupo **E** y **F** para la serie de f/V_T.

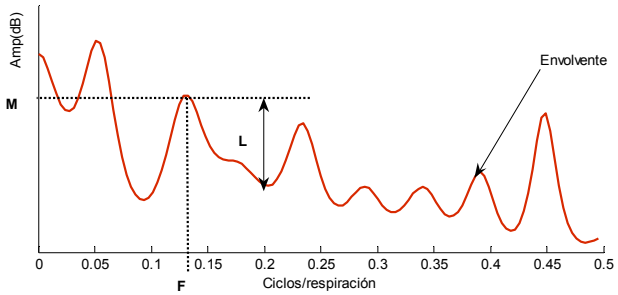


Figura 2. *Parámetros característicos de un formante de la envolvente espectral obtenida con u modelo AR(20) para la serie T_{Tot} de un paciente del grupo **F**.*

		Media	Moda	Percentil 5	Percentil 95
Serie	T_{Tot}	**<0.0001**	**<0.0001**	**0.0001**	**0.0007**
	T_I	**0.0002**	**0.0001**	**0.0033**	**0.0037**
	T_E	**<0.0001**	**<0.0001**	**0.0003**	**0.0004**
	V_T	ns	ns	ns	ns
	T_I/T_{Tot}	ns	ns	ns	ns
	V_T/T_I	ns	ns	ns	ns
	f/V_T	**0.0217**	**0.0187**	**0.0254**	ns

Tabla 1. *p-value para la media, moda, percentil 5 y percentil 95 obtenidos entre los grupos de **E** y **F** en las series temporales que caracterizan el patrón respiratorio*

El coeficiente de asimetría presentó diferencias significativas únicamente para la series T_I/T_{Tot} entre los grupos de **E-F** (p = 0.0017) y **E-R** (p = 0.0005). La evaluación de la curtosis no mostró ninguna diferencia significativa ni tendencia entre los grupos de estudio. El coeficiente de variación y la varianza presentaron una leve tendencia a ser mayores en el grupo **E** con respecto al grupo **F** en todas las series temporales que caracterizan el patrón respiratorio.

Análisis de autocorrelación

La función de autocorrelación (ACF) se caracterizó por el número de retardos que son estadísticamente significativos, el valor de la misma para un retardo de una respiración y su promedio sobre 200 retardos consecutivos. Estas tres variables fueron obtenidas y promediadas para los tres grupos de estudio y todas las series temporales. La figura 3a representa la relación entre el número de retardos significativos, la función ACF para un retardo de una respiración, y el promedio de los primeros 200 coeficientes, para todas las series temporales, por cada grupo de pacientes E, F y R. Se calculó la distancia euclidiana de los parámetros respiratorios respecto al origen del plano XYZ, para cada grupo de pacientes E, F y R. De acuerdo con esta representación se observa que la distancia correspondiente a las variables del grupo E es menor que la de los grupos F y R. De esta manera se puede cuantificar el efecto memoria y la diferencia entre los grupos de estudio. A partir de las distancias obtenidas (figura 3b), se puede observar que la distancia entre estas variables es menor en el grupo de **E** con respecto a los grupos **F** y **R**.

Análisis espectral

Las características obtenidas de la envolvente espectral que permiten diferenciar los grupos son el número de formantes encontrados en todo el rango de frecuencias y el orden estimado por el criterio para calcular la estimación espectral. La magnitud M y la profundidad L no presentaron diferencias significativas entre los grupos. La figura 4 presenta el comportamiento del promedio del número de formantes encontrados en los grupos **E**, **F** y **R**. El grupo **E** presenta un número de formantes en promedio mayor a los encontrados en el grupo **F** para todas las series temporales que caracterizan el patrón respiratorio, sin embargo no se observan diferencias significativas. Los promedios del número de formantes encontrados en el grupo **R** para las series temporales T_{Tot}, T_E, T_I y V_T es mayor en comparación con los promedios obtenidos para los grupos **E** y **F**.

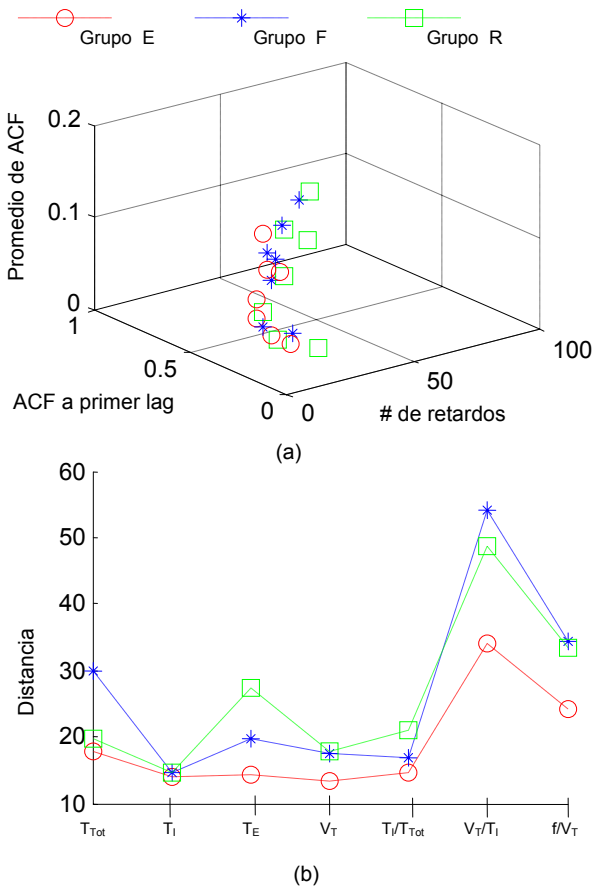


Figura 3. *Representación de a) la relación entre el número de retardos significativos, la función ACF para un retardo de una respiración, y el promedio de los primeros 200 coeficientes, para todas las series temporales, por cada grupo de pacientes E, F y R. b) Distancias euclidianas de los parámetros respiratorios respecto al origen del plano XYZ, para cada grupo de pacientes E, F y R.*

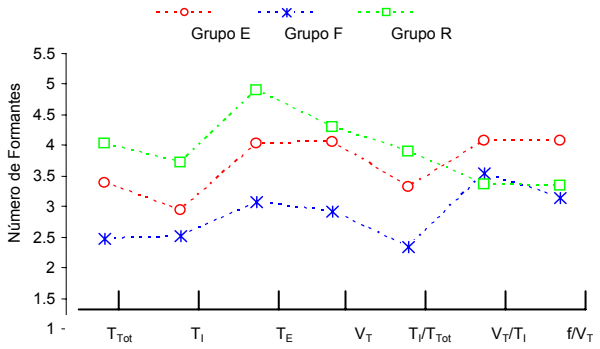


Figura 4. *Promedio del número de formantes en los grupos* ***E****,* ***F*** *y* ***R*** *para las series temporales que caracterizan el patrón respiratorio.*

La figura 5 presenta el orden del modelo autorregresivo estimado para el cálculo del espectro promediado en cada uno los tres grupos de estudio, para todas las series temporales.

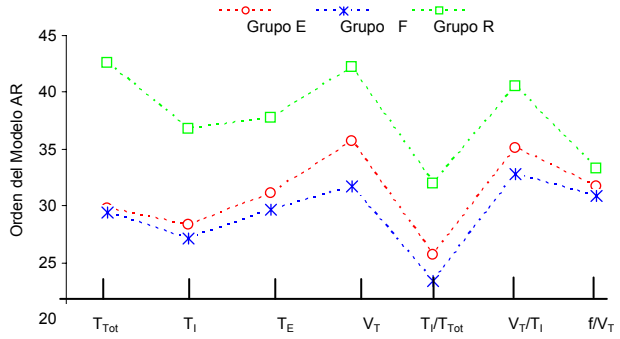


Figura 5. *Promedio los órdenes del modelo autorregresivo obtenido para la estimación espectral, para los grupos* ***E****,* ***F*** *y* ***R****, para las series temporales.*

4. Conclusiones

La estimación de la media, la moda, el percentil 5 y 95 permitó establecer diferencias significativas entre los grupos de **E** y **F** en las series temporales T_{Tot}, T_E y T_I. La media, moda y percentil 5 también presentan diferencias significativas para la series f/V_T, sin embargo, la desviación, el coeficiente de variación, la varianza sólo presentaron la tendencia a ser levemente mayor en el grupo **E**. La asimetría y curtosis no presentaron estas diferencias ni tendencias en ninguna de las series.

Los resultados del cálculo de la función de autocorrelación en las series temporales muestran la tendencia a ser menores las tres variables con que fue caracterizada (número de retardos significativos, ACF (1) y promedio de los 200 primeros coeficientes) en el grupo de **E** en comparación con los de los grupos **F** y **R**. Esto muestra la tendencia de las series y variables que caracterizan el patrón respiratorio de pacientes con fracaso en el proceso de *weaning* a tener un comportamiento más correlado que aquellas que provienen de pacientes con éxito en el mismo.

La caracterización de la envolvente espectral, obtenida de las series temporales mediante modelos autorregresivos, permite identificar un número mayor de componentes oscilatorios en las todas series temporales del grupo **F** en comparación con el grupo **E**. Esto permite suponer un comportamiento con un componente más determinístico en las series temporales de los pacientes con fracaso en el proceso de *weaning*. El orden de los modelos estimados para la modelación de las series temporales y del espectro de las mismas permite apoyar este supuesto.

Agradecimientos

Los autores agradecen al equipo del Dr. A. Ballesteros del hospital Universitario de Getafe, España, por su colaboración en la adquisición de la base de datos. Este trabajo ha sido financiado parcialmente por las ayudas TEC2007-68076-C02-01 y TEC2007-63637 del Ministerio de Educación y Ciencia del Gobierno Español.

Referencias

[1] Tobin, M.J., M.J. Mador, S.M. Guenter, R.F. Lodato, M.A. Sackner, (1988). "Variability of resting respiratory center drive and timing in healthy subjects". *J. Appl. Physiol*., 65, pp. 309-317.

[2] E.N. Bruce, "Measures of respiratory pattern variability", in *Bioengineering approaches to pulmonary physiology and medicine*, Plenum Press, pp. 149–160, 1996.

[3] M.J. Tobin, "Advances in mechanical ventilation", *N. Engl. J. Med.,* Vol. 344, N. 26, pp. 1986-1996, 2001.

[4] M.C. Khoo, "Determinants of ventilatory instability and variability", *Respiratory physiology*, 122, pp. 167–182, 2000.

[5] Small, M., K. Judd, M. Lowe, S. Stick, (1999), "Is breathing in infants chaotic? Dimension estimates for respiratory patterns during quiet sleep",, *J. Appl. Physiol*., 86, pp. 359-376.

[6] A. Jubran, M.J. Tobin, "Effect of isocapnic hypoxia on variational activity of breathing", *Am J Respir Crit Care Med,* vol. 162, pp. 1202 – 1209, 2000.

[7] Box, G.E., G.M. Jenkins, G.C. Reinsel, "Time series analysis", Prentice Hall, 3ª edition, 1994.

[8] Solá-Soler, J., R. Jane, J.A. Fiz, J. Morera, "Spectral envelope análisis in snoring signals from simple snorers and patients with obstructive sleep apnea", *25 International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp 2527-2530, 2003.

[9] Stijin de Wale, Piet M. T. Broersen, "Order Selection for Vector Autoregressive Models", IEEE Transactions on Signal Processing, Vol. 51 No. 2, February de 2003.

Estudio Comparativo del Desempeño de Diferentes Métodos de Estimación de la Señal Respiratoria a partir del ECG

L. Correa Prado[1], E. Laciar Leber[1], A. Torres Cebrián[2], R. Jané Campos[2]

[1] Gabinete de Tecnología Médica, Universidad Nacional de San Juan, San Juan, Argentina, {lcorrea, laciar}@gateme.unsj.edu.ar

[2] Dept. ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya, Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) and CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Barcelona, España, {abel.torres, raimon.jane}@upc.edu

Resumen

En el presente trabajo se llevó a cabo un estudio comparativo de tres métodos de estimación de la señal respiratoria a partir del electrocardiograma (ECG). Los métodos analizados están basados en: a) Área de la onda R, b) Variabilidad del ritmo cardíaco, y c) Amplitud del pico de la onda R. Para cada método, se calcularon los coeficientes de correlación cruzada y la coherencia espectral en el rango de frecuencias de 0 a 0.5 Hz entre las señales respiratorias derivadas del ECG y tres señales respiratorias reales (flujo oronasal y señales pletismográficas torácica y abdominal). Los resultados indican que los métodos EDR basados en el área de la onda R y en HRV están bien correlados y muestran una amplia coherencia espectral con las señales respiratorias reales que el otro método EDR basado en la amplitud del pico R.

1. Introducción

Las alteraciones en la respiración pueden causar serios problemas a nivel metabólico, físico, orgánico y en el sistema nervioso central [1]. Por lo tanto, la monitorización de la respiración permite el análisis y medición continuos de la dinámica respiratoria que pueden utilizarse para detectar diferentes enfermedades del sistema respiratorio y trastornos del sueño, tal como el Síndrome de Apnea del Sueño, patología respiratoria caracterizada por recurrentes episodios de apneas (cese del flujo aéreo de más de 10 segundos) durante el sueño.

El método más adecuado para diagnosticar este tipo de alteraciones es la polisomnografía, el cual consiste en un estudio mutliparamétrico de diferentes señales biomédicas registradas durante todo el proceso del sueño del paciente. Sin embargo, es un estudio de alto costo que requiere de personal especializado y que el paciente se mantenga internado en el hospital por una o más noches.

En este sentido, se han propuesto diferentes técnicas con la finalidad de estimar la señal respiratoria a través del electrocardiograma (ECG), que es un registro simple, no invasivo, y de bajo costo. Existen diversos métodos de estimación para obtener la señal Respiratoria Derivada del Electrocardiograma (EDR, por sus siglas en inglés) basados en: Área de la onda R [2], [3], Variabilidad del Ritmo Cardíaco (HRV) [4], Amplitud del pico R [5].

En este trabajo se desarrolló un análisis comparativo del desempeño de tres métodos de estimación de la señal EDR. La validación de dichos métodos se llevó a cabo mediante el cálculo de dos parámetros que miden la similaridad entre las tres señales EDR y tres señales respiratorias reales (flujo oronasal, y señales plestimográficas abdominal y torácica): el máximo de la secuencia de correlación cruzada y el máximo de la función de coherencia en frecuencias menores a 0.5 Hz.

2. Materiales y Métodos

2.1. Señales

Se utilizó la base de datos de libre distribución Apnea-ECG Database, desarrollada para el concurso PhysioNet/Computers in Cardiology Challenge 2000 [6]. Esta base de datos contiene 70 registros de ECG, cada uno de aproximadamente 8 horas de duración, con anotaciones de apnea del sueño obtenidas del registro simultáneo de señales respiratorias, las cuales se incluyen para 8 de los pacientes. Para realizar la comparación entre los distintos métodos de estimación de la señal EDR y las señales respiratorias reales, en este trabajo se utilizaron estos 8 registros. Todas las señales están muestreadas a 100 Hz.

Las señales respiratorias incluyen los esfuerzos respiratorios abdominal y torácico registrados mediante pletismografía inductiva y el flujo oronasal medido usando termistores nasales y la saturación de oxígeno en sangre (SpO2), pero solamente las señales pletismográficas y la oronasal se utilizaron en este trabajo.

La Figura 1 muestra una representación esquemática de las diversas etapas empleadas para obtener la señal EDR con los diferentes métodos y compararlas con las señales reales.

2.2. Preprocesamiento

Durante el ciclo respiratorio la señal ECG se ve influenciada por movimientos en los electrodos y cambios en la impedancia eléctrica del tórax debidos a los procesos de inhalación y exhalación. Este efecto se ve como una modulación del ECG por el sistema respiratorio. El preprocesamiento de la señal ECG esta basado en la metodología propuesta por Chazal [3].

1) Corrección de la línea de base: Se utilizaron dos filtros de mediana con el propósito de remover la deriva de línea. En primer lugar, el ECG fue procesado con un filtro

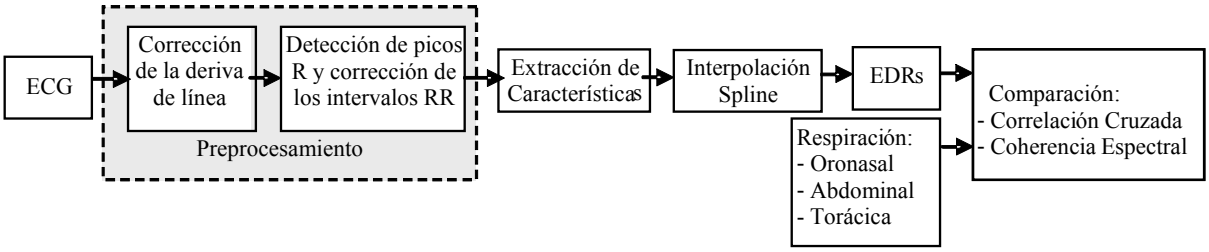


Fig. 1. Diagrama en bloques utilizado para la calcular la señal EDR a partir del ECG y para la comparación con las señales respiratorias reales.

de mediana móvil de 200 ms, con el cual se suavizan los complejos QRS. Luego, se pasó la señal resultante a través de un filtro de mediana móvil de 600 ms, suavizando en este caso las ondas P y T. Esta última señal corresponde a la deriva de línea, la cual fue substraída de la señal ECG original.

2) Detección de los picos R y corrección de los intervalos RR: A partir de las anotaciones de los complejos QRS, disponibles en la base de datos, se detectaron los picos R como la máxima amplitud del ECG en una ventana de 300 ms centrada en el instante de ocurrencia de cada pico R.

La serie de tiempo resultante se utilizó para obtener los intervalos RR como la diferencia de los instantes temporales de dos picos R consecutivos.

Sin embargo, algunas anotaciones contenían anomalías debidas a errores en el detector o a latidos ectópicos. Los errores en la detección pueden ser falsos positivos cuando se detectan latidos falsos cuyo origen puede ser ruido u ondas T de gran amplitud, o falsos negativos cuando un latido real no era debidamente detectado por su baja amplitud o por verse enmascarado por el ruido [7]. Para corregir dichas anomalías se utilizó un algoritmo basado en las diferencias en la localización temporal de los latidos

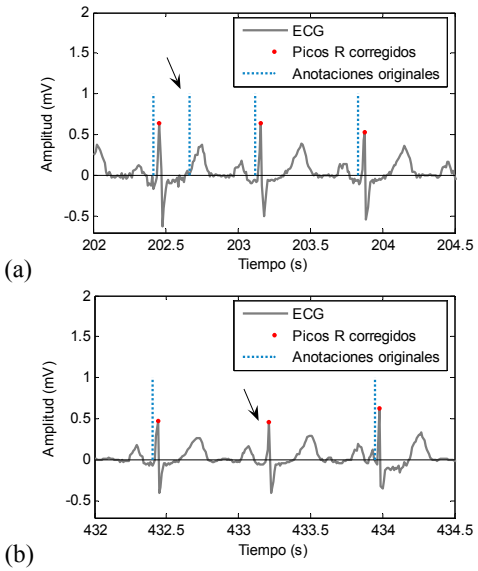


Fig 2: Ejemplos de corrección de picos R. (a) Corrección de un falso positivo: la flecha indica una onda T detectada como complejo QRS en la base de datos, que no figura en la serie corregida. (b) Corrección de un falso negativo: la flecha indica un complejo QRS no detectado en las anotaciones originales, y que si figura en la serie corregida.

Para ello, se generó una estimación robusta de los intervalos RR aplicando un filtro de mediana de cinco intervalos. Luego se comparó cada intervalo RR con su correspondiente de la serie robusta encontrando las detecciones espurias de las marcas de QRS. Cuando la suma de dos intervalos consecutivos era menor a 1.2 veces su correspondiente estimación robusta ambos intervalos eran fusionados. Por otro lado, cuando el intervalo RR era mayor a 1.8 veces su estimación robusta se suponía la existencia de latidos perdidos, en estos casos el intervalo era subdividido en tantos intervalos (del tamaño de la estimación robusta) como cabían en el intervalo bajo análisis. Seguidamente, se actualizó la serie temporal de los picos R y los picos R correspondientes a nuevas detecciones fueron hallados encontrando las amplitudes máximas dentro de una ventana de 100 ms centrada en los instantes de ocurrencia de los nuevos picos R encontrados. Finalmente, la serie temporal de los intervalos RR actualizada fue recalculada considerando estas últimas modificaciones. En la Fig. 2 se muestra ejemplos de corrección para un falso positivo (Fig. 2a) y un falso negativo (Fig. 2b).

2.3. Extracción de característica

Una vez finalizada la etapa de preprocesamiento, se calculan tres características directamente relacionadas con la actividad respiratoria: a) Amplitud de los picos R, b) Variabilidad del ritmo cardíaco y c) Área de las ondas R. La primera característica fue seleccionada debido a que la serie de tiempo de la amplitud del pico R se veía modulada por la respiración [8].

La variabilidad del ritmo cardíaco (HRV), obtenida directamente de la serie temporal de los intervalos RR, se ve influenciada por el sistema respiratorio en un proceso denominado Arritmia Sinusal Respiratoria, una secuencia casi imperceptible de disminución y aumento de la frecuencia cardíaca sincronizada con el ciclo respiratorio. [4], [9], [10].

Otra característica que recientemente se está utilizando para derivar la señal respiratoria a partir del ECG es el área de la onda R [2], [3], [8]. En este trabajo, dicha área se calculó como la suma de los valores absolutos de la onda R del ECG encerrada en una ventana fija de 100 ms centrada en el instante de ocurrencia de cada pico R, disponible en la serie temporal de picos R calculada [3].

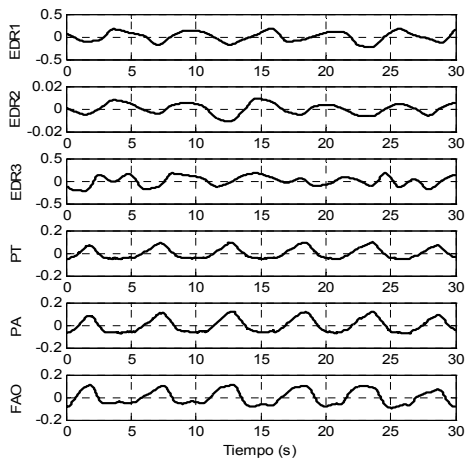


Fig. 3: Diferentes estimaciones EDR comparadas con las señales respiratorias reales. En orden descendente: señal EDR obtenida con: área de la onda R (EDR1), HRV (EDR2) y amplitud del pico R (EDR3), Pletismografía Torácica (PT), Pletismografía Abdominal (PA) y Flujo de Aire Oronasal (FAO).

2.4. Interpolación Spline y estimación de la EDR

Se utilizó interpolación spline cúbica para hacer las series temporales obtenidas con las tres características (amplitud del pico R, HRV y área de la onda R) similares a las señales respiratorias reales. Para ello, las series temporales fueron remuestreadas a 100 Hz, la misma frecuencia de muestreo de las señales respiratorias [10].

A continuación, las tres señales interpoladas fueron filtradas con un filtro pasa bajos FIR de 1500 coeficientes con una frecuencia de corte de 5 Hz. Las señales filtradas dan origen a las tres estimaciones EDR: una basada en el área de la onda R (EDR1), otra basada en la HRV (EDR2) y la última basada en la amplitud del pico R (EDR3). La Fig. 3 muestra un segmento de 6 ciclos respiratorios de las tres señales EDR y las tres señales respiratorias reales.

2.5. Parámetros de Comparación

En este análisis comparativo, se estimaron dos parámetros: correlación cruzada y coherencia espectral, para cuantificar la similitud temporal y espectral entre las tres señales EDR y las tres señales respiratorias reales. Dichos parámetros fueron estimados para cada intervalo de 1 minuto de señal, eliminando previamente la deriva de línea de las señales comparadas. Dichos parámetros son:

1) Correlación Cruzada: Esta función valora la similitud temporal entre las señales comparadas. Fue calculada a intervalos de 1 minuto y el valor máximo absoluto fue anotado. Después de comparar las señales completas, se calcularon el promedio y la desviación estándar de estas anotaciones. Valores cercanos a 0 indican una baja o casi nula relación temporal entre las señales analizadas, y valores cercanos a 1 denotan una excelente correspondencia temporal [2], [5].

2) Coherencia Espectral: Esta función compara el contenido frecuencial entre las señales con valores entre 0 y 1, que indican cuán bien se corresponde una señal con respecto a otra para cada una de las componentes frecuenciales [11].

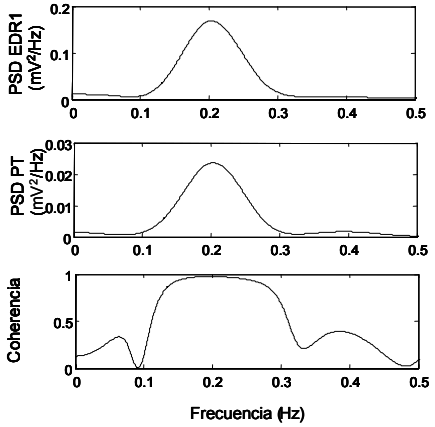


Fig. 4: Comparación de la Densidad Espectral de Potencia (DEP) y Coherencia resultante entre un segmento de la señal respiratoria de pletismografía inductiva en el tórax y la señal EDR estimada con el método basado en el área de la onda R.

Las señales fueron primero remuestreadas a 10 Hz para disminuir el tiempo de cómputo. En esta aplicación, la coherencia espectral se calculó utilizando el método de Welch con ventana de Hamming de longitud tal que se obtienen ocho secciones de igual longitud de ambas señales dentro del intervalo de comparación de 1 minuto, y un 50% de solapamiento entre segmentos. Ya que más del 95% de la energía de las señales respiratorias corresponde a las componentes frecuenciales menores a 0.5 Hz, la coherencia espectral fue evaluada sólo en este rango frecuencial y el valor máximo obtenido fue registrado a intervalos de un minuto [5] [10]. Nuevamente, se calculó la media y desviación estándar de estas anotaciones. En la Fig. 4 se muestran las densidades espectrales de potencia (DEP) de las señales comparadas y la coherencia espectral resultante.

3. Resultados

En la Tabla I se resumen el valor medio y la desviación estándar de los parámetros calculados (correlación cruzada y coherencia espectral) para el grupo de 8 pacientes de la base de datos. Cada EDR fue comparada con cada señal respiratoria real (pletismografías torácica (PT) y abdominal (PA) y flujo de aire oronasal (FAO)). Así también, las señales respiratorias fueron comparadas entre sí para disponer de un patrón de referencia a los resultados obtenidos.

Comparando los tres métodos de estimación se puede observar que los valores de correlación cruzada son en términos generales mayores para EDR1 que para los otros métodos, sin embargo, los valores de coherencia son muy similares entre EDR1 y EDR2. Por otro lado, los valores correspondientes al método EDR3 son los más bajos de la tabla.

En cuanto a las señales respiratorias reales, se puede ver que los parámetros de comparación para las señales de pletismografía inductiva (PT y PA), consideradas el *gold standard* en la medición de la respiración, dan valores mayores a los obtenidos con la otra señal respiratoria obtenida a partir del flujo de aire oronasal (FAO).

TABLA I
COMPARACIÓN DEL DESEMPEÑO DE LOS MÉTODOS EDR

		EDR1 Área onda R	EDR2 HRV	EDR3 Amp. pico R	PT	PA	FAO
PT	Correlación	0.55 ± 0.13	0.50 ± 0.05	0.38 ± 0.07	1.00 ± 0.00	0.84 ± 0.11	0.78 ± 0.14
	Coherencia	0.71 ± 0.12	0.71 ± 0.10	0.53 ± 0.10	1.00 ± 0.00	0.94 ± 0.05	0.93 ± 0.06
PA	Correlación	0.56 ± 0.15	0.49 ± 0.06	0.36 ± 0.05	0.84 ± 0.11	1.00 ± 0.00	0.82 ± 0.07
	Coherencia	0.72 ± 0.13	0.72 ± 0.10	0.53 ± 0.09	0.94 ± 0.05	1.00 ± 0.00	0.95 ± 0.02
FAO	Correlación	0.53 ± 0.13	0.44 ± 0.08	0.36 ± 0.06	0.78 ± 0.14	0.82 ± 0.07	1.00 ± 0.00
	Coherencia	0.71 ± 0.12	0.70 ± 0.10	0.53 ± 0.10	0.93 ± 0.06	0.95 ± 0.02	1.00 ± 0.00

Valores promedio y desviación estándar de los parámetros correlación cruzada y coherencia espectral. Los valores fueron adquiridos del grupo de 8 pacientes analizados. Señales respiratorias reales: PT = Pletismografía Torácica, PA = Pletismografía Abdominal, FAO = Flujo de Aire Oronasal.

Así mismo, se puede observar que tanto el método EDR1 como EDR2 tienen un mejor desempeño que el método EDR3 y que ambos muestran una buena correspondencia con las señales reales, con un cierto retardo temporal, como se puede apreciar en la Fig. 3.

4. Conclusiones

En este trabajo se ha realizado un estudio comparativo del desempeño de diferentes métodos de estimación de la señal respiratoria (EDR) obtenida a partir del ECG. Para ello, las señales obtenidas a partir del área de la onda R (EDR1), variabilidad del ritmo cardíaco (EDR2) y amplitud de los picos R (EDR3), fueron comparadas contra tres señales respiratorias reales (flujo de aire oronasal y pletismográficas abdominal y torácica) usando parámetros de similitud obtenidos a partir de las funciones de correlación cruzada y coherencia espectral.

El método EDR1, calculado en función del área de la onda R, presenta mejores resultados tanto temporales como frecuenciales, ya que los parámetros de correlación cruzada y coherencia espectral son mayores que las señales EDR2 y EDR3, obtenidas con los otros dos métodos. Sin embargo, la señal EDR2 calculada en base a la variabilidad de los intervalos RR (o variabilidad del ritmo cardiaco), muestra una aproximación espectral similar a EDR1.

Ambas señales, EDR1 y EDR2 presentan un mejor desempeño tanto temporal como frecuencial, que EDR3, calculada en base a la amplitud de los picos R, probablemente, debido a que su método de estimación sea más sensible al ruido presente en la señal ECG.

De este modo, se ha demostrado que las estimaciones EDR1 y EDR2 constituyen una buena aproximación de las señales respiratorias reales, aunque sus valores de correlación y coherencia son menores que los obtenidos con las señales respiratorias entre sí. Esto era previsible ya que las señales EDR son derivadas de la señal ECG, la cual provee información principalmente sobre la actividad eléctrica del corazón y solo da un conocimiento secundario sobre la actividad respiratoria.

Finalmente, las señales obtenidas con éstos métodos pueden ser utilizadas para estudiar la frecuencia respiratoria y determinar la presencia de apneas en diferentes patologías respiratoiras, sin necesidad de recurrir a un estudio polisomnográfico.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado parcialmente por el proyecto TEC2007-68076-C02-01 del Ministerio de Educación y Ciencia den España, y por el CONICET de Argentina

Referencias

[1] Smith L, Their S, "Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad," 2nd ed., Editorial Médica Panamericana, ISBN: 9789500619752, 1999, Cap. 11, pp.739-777.

[2] Park SB, Noh YS, Park SJ, Yoon HR, "An improved algorithm for respiration signal extraction from electrocardiogram measured by conductive textile electrodes using instantaneous frequency estimation," Med. Bio. Eng. Comput.,46:147-158, 2008.

[3] Chazal P, Penzel T, Heneghan C, "Automated detection of obstructive sleep apnoea at different time scales using the electrocardiogram," Physiol. Meas., 25, pp. 967-983, 2004.

[4] O'Brien C, Heneghan C, "A comparison of algorithms for estimation of a respiratory signal from the surface electrocardiogram," Computers in Biology and Medicine, 37 pp.305-314, 2007.

[5] Mietus JE, Peng CK, Ivanov PC, Goldberger AL, "Detection of obstructive sleep apnea from cardiac interbeat interval time series," IEEE Comp. in Cardiology, 2000; 27, pp. 753-756.

[6] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, y col. "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals," Circulation 101(23):e215-e220, June, 2000.

[7] Mateo J, Laguna P, "Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 50, pp. 334-343, 2003.

[8] Mendez MO, Ruini DD, Villantieri OP, y col. "Detection of sleep apnea from surface ECG based on features extracted by an autoregressive model," in Proc. 29th Annu. Int. Conf. IEEE EMBS, Francia, 2007, pp. 6105-6108.

[9] Sörnmo L, Laguna P, "Biomedical Signal Processing in Cardiac & Neurological Applications," Academic Press. Elsevier, ISBN: 0-12-437552-9, 2005.

[10] Aísa J, Bailón R, Laguna P, "Análisis de las coherencias entre la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración," XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, Pamplona, ISBN: 84-9769-160-1, Nov 2006.

[11] Faes L, Pinna GD, Porta A, y col. "Surrogate data analysis for assessing the significance of the coherence function," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 51, pp. 1156-1166, 2004.

Caracterización de Patrones de Respiración Periódicos y no Periódicos en Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Crónica

A. Garde[1,2,3], B. Giraldo[1,2,3], R. Jané[1,2,3,], I. Díaz[4], S. Herrera[4], S. Benito[4], M. Domingo[5], A. Bayes-Genís[5]

[1]Departament ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya UPC, Barcelona, España, {Ainara.Garde, Beatriz.Giraldo, Raimon.Jane}@upc.edu
[2]Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona, España
[3]CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España,
[4]Dept. de Cuidados Intensivos, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España
[5]Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Resumen

Los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (CHF) y función ventricular pobre, muestran a menudo una respiración periódica (PB). Este trabajo propone identificar patrones de respiración periódica (PB) y no periódica (nPB), basados en el estudio de la envolvente de la señal de flujo respiratorio. Dicha envolvente se ajusta a un modelo autorregresivo (AR) cuyos coeficientes caracterizarán el patrón respiratorio de cada grupo. La precisión del modelo se evalúa mediante un clasificador lineal y uno no lineal aplicado a los coeficientes más significativos del modelo AR, con selección de características adaptativo empleando "Leave One Out crossvalidation". Con la clasificación lineal se obtuvo un 84.6 % de pacientes correctamente clasificados (8 PB y 18 pacientes nPB), y con las "Support Vector Machines (SVM)" un 92.7 %, con 87.5 % de sensibilidad y 94.4% de especificidad.

1. Introducción

Los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (CHF) desarrollan frecuentemente desordenes respiratorios caracterizados por patrones de respiración oscilatoria y posible presencia de apneas o hipoapneas. Entre los patrones de respiración periódica (PB) se pueden diferenciar la respiración con apnea, denominada respiración Cheyne-Stokes (CSR), y la respiración sin apnea, denominada respiración periódica (PBnap) [1], [2]. Los pacientes con CHF a menudo desarrollan un patrón de respiración periódica (PB) durante el sueño o en vigilia, con una prevalencia del 70% según la clínica [5]. La respiración CSR se ha relacionado directamente con una mayor mortalidad en pacientes con CHF [3], [6]. En la literatura se encuentran varios estudios encaminados a determinar variables fisiológicas relevantes, que puedan tener una relación directa con los diferentes tipos de patrones respiratorios [7], [8].

La respiración normal tiene una frecuencia de 12 a 20 respiraciones/minuto (0.2 a 0.33 Hz). Un patrón de respiración periódica se caracteriza por periodos de 25 y 100 s (0.01-0.04 Hz) [9]. El origen de la periodicidad y apneas de estos patrones es un tema de discusión entre investigadores. A menudo, un mismo paciente puede presentar diferentes patrones de respiración, comenzando con una respiración normal, para seguir con una PBnap suave hasta llegar a una CSR, dependiendo de su estado clínico (compensado o descompensado). Adicionalmente existen otros factores que pueden influir en estos patrones como son el estado de vigilia o sueño, la postura y la actividad fisiológica, la actividad mental, etc. [9].
En un primer estudio se caracterizó la banda de frecuencia que contenía el pico de frecuencia principal, a partir de varios índices [10]. El objetivo del presente trabajo es estudiar la envolvente de la señal de flujo respiratorio, para extraer características que ayuden a identificar los patrones de respiración periódica (PBnap y CSR) y no periódica (nPB) a partir de la señal de flujo respiratorio.

2. Metodología

2.1. Pacientes

La base de datos consta de 26 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (CHF), que provienen de pacientes del Servicio de Cardiología del hospital de Santa Creu i Sant Pau, y han sido obtenidas de acuerdo con el protocolo aprobado por el comité ético. Se obtuvo la señal de flujo respiratorio mediante un pneumotacógrafo (monitor Datex-Ohmeda con un Transductor de Reluctancia Variable de modelo Validyne MP45-1-871).

Se registraron señales de flujo respiratorio durante 15 minutos, con los pacientes en estado de vigilia. Médicos especialistas clasificaron los pacientes en dos grupos, de acuerdo con el patrón respiratorio presentado: 8 pacientes con un patrón de respiración periódico (PB) y 18 con un patrón de respiración no periódico (nPB). Dentro del grupo PB, 3 pacientes presentaron un patrón de respiración Cheyne-Stokes (CSR) y los 5 restantes un patrón de respiración periódica sin apnea (PBnap).

2.2. Pre-procesamiento de datos

En las señales originales las muestras que exceden el valor medio ± varias desviaciones estándar (SD), son consideradas normalmente como *outliers*. Teniendo en cuenta que las muestras más próximas en tiempo presentan una mayor correlación que las muestras más distantes, la técnica de supresión de *outliers* propuesta en

este trabajo se basa en una ventana móvil que se desplaza a lo largo de la señal de flujo eliminando los valores espurios. Para cada segmento de la señal se ha definido un umbral (media ± 3SD), y las muestras que lo superan son sustituidas por el valor del umbral. Mediante un filtrado de suavizado polinómico se reduce el ruido de altas y medias frecuencias [11]. Éste método se basa en una aproximación polinómica por mínimos cuadrados de las muestras comprendidas en la ventana móvil. El grado de suavizado está regulado por la longitud de la ventana móvil y el orden del polinomio. Un polinomio de mayor orden posibilita un mayor nivel de suavizado sin atenuar los valores extremos [11]. Para este estudio se ha definido un filtro polinómico es de orden 3, con una ventana móvil 25 muestras.

La señal se normaliza a la unidad de energía (1) y (2).

$$Energy = \sqrt{\sum x(n)^2} \quad (1)$$

$$s(n) = \frac{x(n)}{Energy} \quad (2)$$

donde $x(n)$ es la señal de flujo original y $s(n)$ es la señal de flujo normalizada. La señal está diezmada a 10 Hz, mediante un submuestreo de factor 25.

2.3. Caracterización del flujo respiratorio

La caracterización del patrón respiratorio se ha realizado mediante el estudio de la envolvente de la señal de flujo, dado que ésta puede reflejar la periodicidad de la señal. Con este fin, la señal de flujo respiratorio se modela a partir de la función (3).

$$s(n) = a(n)\cos(w_m n + \Phi) \quad (3)$$

donde $s(n)$ es una señal paso bajo positiva formada por una envolvente $a(n)$, modulada por una función coseno, donde w_m se corresponde con la frecuencia de modulación y Φ con la fase.

La señal envolvente $a(n)$ se puede extraer sin conocer a priori el valor de la frecuencia w_m y la fase Φ a partir de una técnica basada en la transformada de Hilbert [12], que consiste en cancelar las frecuencias negativas y trasladar el espectro al origen. Las frecuencias negativas son anuladas a partir de la función (4).

$$S_A(e^{jw}) = S(e^{jw}) + jH(e^{jw})S(e^{jw}) = S(e^{jw}) + j\overline{S}(e^{jw}) \quad (4)$$

donde $H(e^{jw})$ es la transformada de Hilbert de la señal de flujo.

Aplicando la transformada de Hilbert a $s(n)$ se obtiene una versión de $s(n)$ desfasada en 90 ° [16] (5).

$$S_A(e^{jw}) = \begin{cases} 2S(e^{jw}) & 0 \le w < \pi \\ 0 & -\pi \le w < 0 \end{cases}$$

$$S_A(e^{jw}) = \begin{cases} A(e^{j(w-w_m)}) & 0 \le w < \pi \\ 0 & -\pi \le w < 0 \end{cases} \quad (5)$$

$S_A(n)$ es la versión de la envolvente $a(n)$ desplazada en frecuencia (6).

$$s_A(n) = a(n)e^{jw_m n} \quad (6)$$

La envolvente positiva se define como (7):

$$a(n) = |s_A(n)| = \sqrt{s^2(n) + \overline{s}^2(n)} \quad (7)$$

siendo

$$\overline{s}(n) = H(n) * s(n) \quad (8)$$

Una vez extraída la envolvente de la señal de flujo respiratorio, y teniendo en cuenta que la densidad espectral de potencia de la envolvente del flujo $a(n)$, se concentra a frecuencias más bajas que la de la señal original $s(n)$, la envolvente se diezma a 0.2 Hz, mediante un submuestreo de factor 50. La figura 1 presenta un ejemplo de la señal de flujo y la señal envolvente de un paciente del grupo PB.

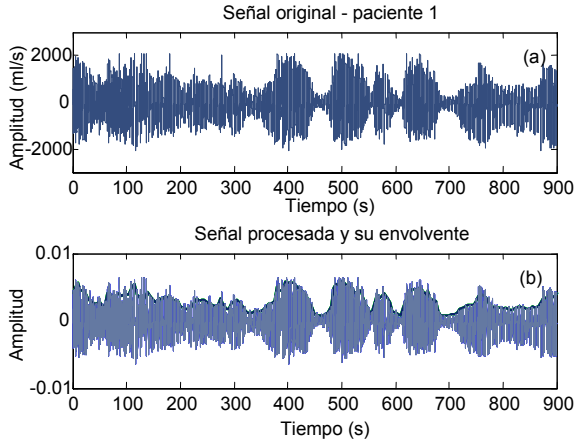


Figura 1. *Señal de flujo original (a) y señal de flujo procesada y su envolvente (b) del paciente pc0001 del grupo PB (patrón de respiración periódico).*

Para caracterizar la periodicidad del patrón respiratorio, la envolvente positiva extraída, se ajusta a un modelo autorregresivo (AR) definido como (9):

$$x(n) = -\sum_{k=1}^{p} a(k) \cdot x(n-k) + u(n) \quad (9)$$

donde $u(n)$ es la función del ruido blanco, $a(k)$ son los coeficientes autorregresivos, p es el orden de modelo y $x(n)$ la señal de flujo.

Los coeficientes autorregresivos y la varianza estimada del ruido blanco modelan el patrón respiratorio de cada paciente. La selección del orden del modelo es un compromiso entre la resolución frecuencial y los picos espurios. En este estudio se ha seleccionado un modelo autorregresivo de orden 4.

2.4. Densidad espectral de potencia

Un estudio de la envolvente en el dominio frecuencial puede reflejar con mayor claridad la posible periodicidad del patrón respiratorio. Teniendo en cuenta que el modelo AR caracteriza la envolvente de la señal de flujo, la densidad espectral de potencia (PSD) se calcula a partir de éste modelo.

2.5. Análisis de polos y autocorrelación

Se ha realizado un estudio de los polos del modelo AR para cada paciente con el objetivo de evaluar el comportamiento de los diferentes patrones de respiración.

Fijado el orden del modelo AR en 4, se obtienen dos polos conjugados complejos por cada paciente. La posición de polos determina el pico de frecuencia principal. Los pacientes con la respiración periódica (CSR, PBnap), presentan una mayor magnitud y una frecuencia del polo principal más alta que los pacientes nPB.

El análisis de autocorrelación aplicado a la señal envolvente del flujo es otro método para observar la periodicidad del modelo respiratorio, permite extraer la frecuencia de la señal envolvente. La autocorrelación de pacientes con patrón de respiración periódico (PB) presenta una cierta periodicidad que no se detecta en los pacientes con patrón de respiración no periódico nPB. Las figuras 2, 3 y 4 presentan la envolvente, la PSD, el diagrama de polos y la señal de autocorrelación correspondiente a un paciente de cada tipo de patrón: respiración Cheyne-Stokes (CSR), respiración periódica sin apnea (PBnap) y respiración no periódica (nPB), respectivamente.

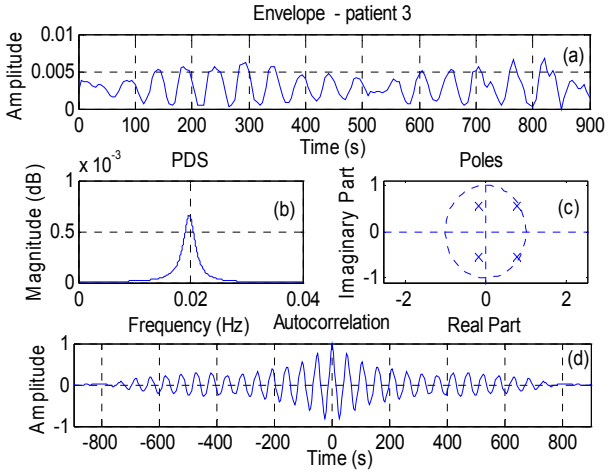


Figura 2. *La envolvente del flujo respiratorio(a), la PSD (b), los polos del modelo AR (c) y la señal de autocorrelación (d) de un paciente con respiración Cheyne-Stokes (CSR).*

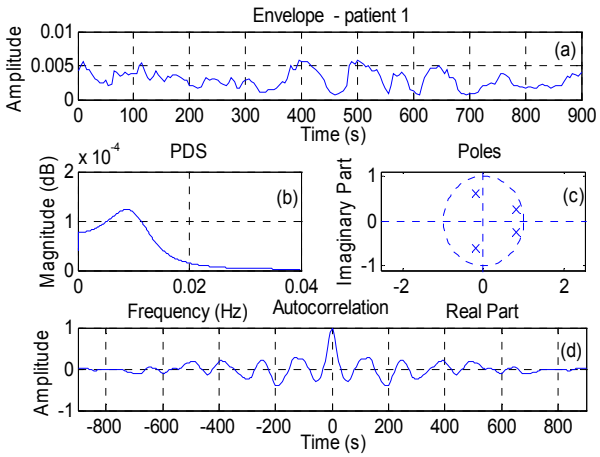


Figura 3. *La envolvente del flujo respiratorio (a), la PSD (b), los polos del modelo AR (c) y la señal de autocorrelación (d) de un paciente con patrón de respiración periódico sin apnea (PBnap).*

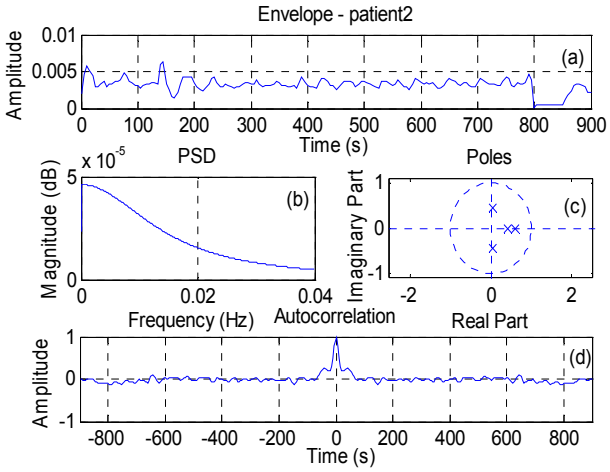


Figura 4. *La envolvente del flujo respiratorio (a), la PSD (b), los polos del modelo AR (c) y la señal de autocorrelación (d) de un paciente con patrón de respiración no periódico (nPB).*

2.6. Frecuencia fundamental de la envolvente respiratoria

Analizando el comportamiento frecuencial de los pacientes con respiración periódica (CSR, PBnap), se observa como la frecuencia fundamental de la envolvente que presentan los pacientes con respiración periódica sin apnea (PBnap) es más baja que la de los pacientes con respiración Cheyne-Stokes (CSR). Los pacientes CSR (figura 2) muestran un pico frecuencial desplazado a la derecha (b), unos polos más cercanos al círculo unidad (c), y una señal de autocorrelación más claramente periódica (d) que los pacientes PBnap (figura 3). La figura 5 representa la PSD de los diferentes grupos de pacientes CSR, PBnap y nPB respectivamente, donde se puede observar las tendencias de la posición del pico frecuencial en cada grupo de pacientes.

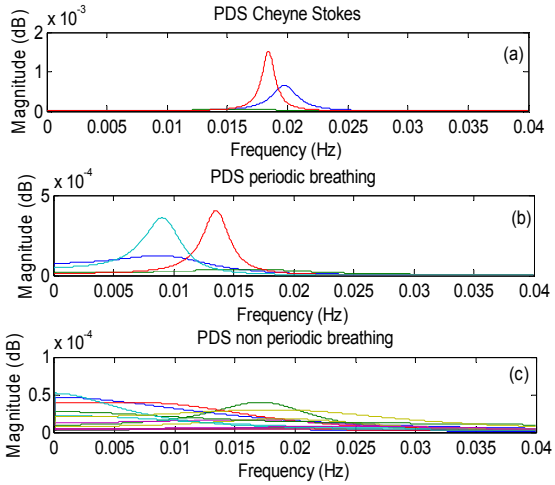


Figura 5. *Representación de la densidad espectral de potencia (PSD) para (a) 3 pacientes con respiración Cheyne-Stokes (CSR), (b) 5 pacientes con patrón de respiración periódico sin apnea (PBnap), y (c) 18 pacientes con patrón de respiración no periódico (nPB).*

3. Resultados

El método propuesto en este trabajo para identificar el patrón respiratorio de pacientes con CHF, se basa en el estudio de la envolvente de la señal de flujo respiratorio. El patrón respiratorio de cada paciente se puede caracterizar a través de los coeficientes autorregresivos y la varianza de ruido blanco que modelan la envolvente, la PSD de la envolvente, la posición de sus polos y/o su función de autocorrelación.

A partir de los coeficientes AR y la varianza de ruido blanco ($a4$, $a3$, $a2$, $a1$, e) que modelan la envolvente, se ha realizado una clasificación lineal y no lineal para identificar pacientes con patrón respiratorio periódico (CSR, PBnap) y pacientes con patrón respiratorio no periódico (nPB). La técnica de "*Leave One Out Crossvalidation*" se ha aplicado en cada test debido al número limitado de pacientes.

Para la clasificación lineal mediante el análisis estadístico Man-Whitney, se han seleccionado las características más significativas. A partir de un análisis discriminante se ha obtenido una función aplicada a sus principales características ($a1$, $a2$, $a4$), que ha clasificado correctamente el 84.6 % de los pacientes.

La clasificación no lineal se ha implementado mediante las *Support Vector Machines* (SVM). Optimizadas las SVM, se han seleccionado las características más relevantes mediante un algoritmo de *forward selection*. A partir de estas características más relevantes ($a1$, $a3$, $a4$), se ha obtenido un 92.7 % de pacientes correctamente clasificados, con una sensibilidad del 87.5 % y una especificidad del 94.4%.

4. Conclusión

El objetivo principal del presente trabajo ha sido estudiar el patrón respiratorio de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (CHF) a partir de la señal de flujo respiratorio, para identificar patrones de respiración periódica (CSR y PBnap) y no periódica (nPB). El método propuesto para analizar el patrón respiratorio se basa en la extracción de la envolvente de señal de flujo respiratorio mediante la transformada de Hilbert. La envolvente de la señal se ha caracterizado mediante un modelo autorregresivo, y se ha estudiado la PSD, el diagrama de polos y la señal de autocorrelación que esta presenta, para cada paciente y grupo de pacientes.

Se ha realizado una clasificación de los pacientes a partir de un análisis discriminante para el caso lineal y de las SVM para el caso no lineal, aplicado a los coeficientes autorregresivos y la varianza del error del ruido blanco estimada ($a4$, $a3$, $a2$, $a1$, e). Un algoritmo de selección de características adaptativo se ha aplicado como paso previo a la clasificación.

Con la técnica lineal, éste método presenta un porcentaje de clasificación global del 84,6 %, con las características más significativas ($a1$, $a2$, $a4$). Con la técnica no lineal, el porcentaje de pacientes correctamente clasificados es del 92.7%, aplicando el mejor subconjunto de características ($a1$, $a3$, $a4$). Estos resultados permiten considerar el análisis de la señal envolvente del flujo respiratorio como una técnica prometedora para caracterizar los diferentes patrones de respiración que presentan los pacientes CHF. Sin embargo este método deberá ser validado con un mayor número de pacientes.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por las ayudas TEC2007-68076-C02-01 y TEC2007-63637 del Ministerio de Educación y Ciencia del Gobierno Español.

Referencias

[1] Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. "Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences". *Clinics.* 2005; 60(4): 333-44.

[2] Francis D.P, Willson K, Davies L.C, Coats A.J.S, Piepoli M., "Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications". *Circulation*. 2000; 102:2214 – 2221.

[3] Pinna G.D, Maestri R, Mortara A, La Rovere M. T. "Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients". *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000*;* 278: H932–H941.

[4] Findley L.J, Zwillich C.W, Ancoli-Israel S, et al. Cheyne-Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J*, 1985; 78:11–15.

[5] Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Johnson P, Witkowski T, Ponikowski P, Andrews D, Capomolla S, La Rovere MT, Sleight P. "Nocturnal Periodic Breathing Is an Independent Predictor of Cardiac Death and Multiple Hospital Admissions in Heart Failure" *Computers in Cardiology*; 2006; 33:837–840.

[6] Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 153:272–276.

[7] Jorge P. Ribeiro. "Periodic Breathing in Heart Failure: Bridging the Gap Between the Sleep Laboratory and the Exercise Laboratory". *Circulation*, 2006;113;9-10.

[8] Piotr Ponikowski, Stefan D. Anker, Tuan Peng Chua, Darrel Francis, Waldemar Banasiak, Phillip A. Poole-Wilson, Andrew J.S. Coats, Massimo Piepoli, "Oscillatory Breathing Patterns During Wakefulness in Patients With Chronic Heart Failure Clinical Implications and Role of Augmented Peripheral Chemosensitivity". *Circulation*; 1999; 100: 2418-2424.

[9] Pinna G. D, Maestri R, Mortara A, La Rovere M. T, Fanfulla F and Sleight P. "Periodic breathing in heart failure patients: testing the hypothesis of instability of the chemoreflex loop". *J Appl Physiol*, 2000; 89:2147-2157.

[10] Garde A, Giraldo B, Jané R, Díaz I, Herrera S, Benito S, Domingo M, Bayés_Genis A. "Analysis of respiratory flow signals in chronic heart failure patients with periodic breathing" *29th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society,* 2007; pp. 307-310.

[11] Regalia, P., "Special filter design", in *Handbook for Digital Signal Processing* (Mitra, S.K. and Kaiser, J.F ed.), John Wiley & Sons, 1993, pages 907-980.

[12] Sörnmo L, Laguna P. "Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications". Elsevier, 2005.

Estudio de la Selección Óptima de Latidos para Métodos de Cancelación QRST en el ECG con Fibrilación Auricular

R. Alcaraz Martínez[1], J. J. Rieta Ibañez[2]

[1] Grupo de Innovación en Bioingeniería, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España, raul.alcaraz@uclm.es
[2] Biomedical Synergy, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, jjrieta@eln.upv.es

Resumen

La adecuada caracterización de la fibrilación auricular (FA) desde los registros electrocardiográficos (ECG) de superficie requiere la cancelación de la actividad ventricular (AV), es decir, del complejo QRS y onda T (QRST). Para registros de una sola derivación, la principal alternativa para conseguir esta cancelación es la técnica basada en la sustracción del complejo promedio (SCP), pero este método tiene el inconveniente de ser muy sensible a las variaciones entre latidos. Hasta el momento, se han propuesto complejas variantes del método SCP para solucionar este problema, sin embargo, todavía no se ha realizado ningún estudio sobre el conjunto de complejos más adecuado para la obtención de la plantilla QRST de cancelación más precisa para cada ECG bajo análisis. Por ello, en este trabajo se presenta un exhaustivo análisis sobre la precisión en la cancelación cuando se seleccionan diferentes conjuntos de complejos para obtener la plantilla ventricular. Los resultados obtenidos mostraron que los complejos más similares, en términos de correlación, a aquel que se debe cancelar obtienen una plantilla de cancelación más precisa que los complejos anteriores y posteriores al mismo, dando lugar a una cancelación ventricular más efectiva. Además, estos resultados también reflejaron que cuanto mayor es el número de latidos empleados, la plantilla obtenida es más precisa, aunque no se recomienda el empleo de un número superior a 30, puesto que la mejora conseguida será reducida.

1. Introducción

Los registros electrocardiográficos (ECGs) de superficie proveen un camino no invasivo para estudiar la fibrilación auricular (FA), la cual es la arritmia cardiaca más frecuentemente encontrada en la práctica clínica diaria, afectando al 1 % de la población global [1] y a 1 de cada 10 personas mayores de 80 años [2]. Su uso puede introducir mejoras como la posibilidad de registrar largos periodos de tiempo mediante sistemas Holter de 24 ó 48 horas, o la reducción al mínimo del coste de la obtención de las señales, así como del riesgo de la colocación de los electrodos [3]. Además, los ECGs permiten estudiar de forma global la actividad eléctrica de las aurículas y de los ventrículos. Sin embargo, el estudio detallado de la actividad auricular (AA) requiere la cancelación previa de las componentes asociadas a la actividad eléctrica ventricular, es decir, el complejo QRS y la onda T (QRST) [4]. Desafortunadamente, la eliminación de la actividad ventricular (AV) en el ECG no resulta una tarea sencilla por varias razones. En primer lugar, la AA presenta una amplitud mucho más pequeña que la AV, y en segundo lugar, el contenido espectral de ambas se encuentra fuertemente solapado, lo cual hace inviable su separación mediante el uso de las técnicas clásicas de filtrado lineal [5].

Hasta el momento, se han presentado varios métodos para extraer la AA, obteniendo una mayor precisión aquellos que aprovechan la información existente en las múltiples derivaciones del ECG, tal como el método basado en la separación ciega de fuentes [5] o el método basado en la cancelación espacio-temporal de los complejos QRST [6]. Sin embargo, estos métodos no se pueden emplear cuando se dispone de ECGs de 1 ó 2 derivaciones como es en el caso de registros Holter, siendo la única alternativa la cancelación de los complejos QRST mediante el método de la sustracción del complejo promedio (SCP) [7]. Esta técnica se caracteriza por tener una precisión limitada, ya que es muy sensible a las variaciones de la morfología de los latidos, las cuales pueden provocar residuos ventriculares en la AA que pueden ser importantes dada su baja amplitud [7]. Además, este problema se agudiza cuando el registro disponible es muy corto y el número de complejos es reducido, tal como ocurre en la atención primaria [8].

Sin embargo, aunque se han presentado muy diferentes variantes del método SCP para resolver sus limitaciones [6, 7, 8], todavía no se ha presentado un estudio sobre el conjunto de complejos más adecuado para obtener la señal de AA de mayor calidad con dicho método. Por ello, en este trabajo se presenta por primera vez un profundo análisis sobre la precisión de la cancelación de la AV cuando se emplean diferentes conjuntos de complejos para obtener la plantilla ventricular, indicándose las recomendaciones más relevantes sobre el número óptimo de complejos a elegir, así como su localización dentro del ECG bajo análisis.

2. Materiales

En el estudio se empleó una base de datos compuesta de 25 señales de FA simuladas y 50 ECGs reales con FA paroxística (aquella que termina espontáneamente). Todas las

señales tuvieron un minuto de duración, una frecuencia de muestreo de 128 Hz y una resolución de 12 bits. Las señales simuladas permitieron comparar la AA original, conocida a priori, con la obtenida en cada uno de los casos estudiados. Estos registros se generaron a partir de señales de AA y AV obtenidas de forma independiente. Así, la AA propia de un registro de FA se añadió al ECG de un paciente sano al que previamente se le habían cancelado las ondas P [7]. La AA fue extraída de registros de 12 derivaciones con FA persistente (aquella que requiere una intervención externa para su terminación) mediante el método basado en la separación ciega de fuentes [5]. Por otro lado, las señales reales se emplearon para analizar los conjuntos de complejos estudiados sobre escenarios reales. Estas señales se extrajeron de un sistema Holter de 24 horas con las derivaciones V_1 y V_{II}, aunque en el estudio solamente se empleó la derivación V_1 puesto que en trabajos previos se ha demostrado que esta derivación es la que contiene mayor AA [3].

Para facilitar el análisis posterior, los ECGs reales fueron previamente preprocesados. Así, se eliminó la deriva de la línea base mediante la aplicación de un filtrado paso alto bidireccional con frecuencia de corte de 0.5 Hz [9], el ruido de alta frecuencia mediante un filtrado paso bajo bidireccional IIR de Chebyshev de orden 8 y frecuencia de corte de 70 Hz [10], y la interferencia de la red eléctrica mediante un filtrado notch adaptativo, el cual no modifica el contenido espectral del ECG [11]. Finalmente, tanto los registros simulados como los reales se remuestrearon a una frecuencia de 1 kHz para poder determinar con suficiente precisión la localización de los picos R, tal como aconsejan Bollmann et. al. [12].

3. Métodos

3.1. Evaluación de la cancelación

La cancelación obtenida con cada uno de los conjuntos de complejos seleccionados para obtener la plantilla ventricular, cuando se analizaron las señales simuladas, se evaluó comparando la AA obtenida con la original en términos de la correlación cruzada [7] y del error cuadrático medio normalizado [8]. La correlación cruzada (ρ) es un índice que mide la similitud entre dos señales, asignándoles un 1 cuando son exactamente iguales y un 0 cuando son completamente incorreladas. Su definición es:

$$\rho = \frac{E[x_{AA}\widehat{x}_{AA}]}{\sigma\widehat{\sigma}}, \qquad (1)$$

siendo $E[\cdot]$ el operador esperanza matemática, y σ y $\widehat{\sigma}$ la desviación típica de la AA original (x_{AA}) y de la estimada ($\widehat{x}_{AA}$), respectivamente. Por otro lado, la definición del error cuadrático medio normalizado (nmse) es:

$$nmse = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{Q}\left(x_{AA}(i)-\widehat{x}_{AA}(i)\right)^2}{\sum_{i=1}^{Q}x_{AA}(i)^2}}, \qquad (2)$$

siendo Q el número de muestras de la AA. Este parámetro se normalizó al valor eficaz de la señal de AA estimada de forma que puede variar entre 0 y 1. Así, valores elevados indican diferencias notables entre la señal de AA original y la estimada, y por el contrario, valores próximos a cero indican que ambas señales son muy similares entre sí.

En el caso de los ECGs reales, la AA original es desconocida a priori, por lo que, los dos índices descritos no se pueden emplear para caracterizar la cancelación obtenida con los conjuntos de complejos seleccionados. En este caso, la ausencia de residuos ventriculares es el principal indicador de una buena cancelación de la AV [8]. Por ello, se propone un nuevo índice para estimar dicho residuo ventricular en la AA obtenida, el cual tiene en cuenta tanto el área como la amplitud de la AA en el intervalo QRS. Así, para el complejo i-ésimo, el residuo ventricular (RV) se puede definir como:

$$RV_i = \frac{1}{\frac{1}{Q}\sum_{i=1}^{Q}x_{AA}^2}\sqrt{\sum_{k=r_i-H}^{r_i+H}\widehat{x}_{AA}^2}\cdot \cdot \max_{k=r_i-H,\ldots,r_i+H}\left(|\widehat{x}_{AA}|\right), \qquad (3)$$

siendo $2\cdot H$ el número de muestras correspondientes al intervalo QRS. Es necesario resaltar que este índice está normalizado al valor eficaz de la AA estimada para obtener valores comparables independientemente del nivel de amplitud de la AA. Por otro lado, para evaluar cómo se preserva la forma de onda auricular en aquellos intervalos de AA que no se deberían ver afectados por la cancelación, se define el índice de similitud (S) [13]. Este índice calcula la correlación cruzada entre cada segmento libre de residuo ventricular de la AA obtenida y el mismo segmento en el ECG original.

3.2. Selección de los complejos más adecuados

La plantilla ventricular para la cancelación de cada complejo del ECG se obtuvo a partir de una técnica basada en la descomposición en valores singulares (SVD) del conjunto de complejos seleccionados para tal fin [14]. Se seleccionó esta técnica debido a que es menos sensible a las variaciones morfológicas de los complejos QRST que el método SPC básico y, por tanto, permite obtener una AA de mayor calidad [14]. Mediante este método se obtuvo la señal de AA mediante dos conjuntos de complejos diferentes evaluándose el funcionamiento de cada uno de ellos mediante los índices descritos anteriormente. Así, en primer lugar, cada complejo QRST se canceló mediante una plantilla obtenida a partir de sus $N/2$ complejos precedentes y $N/2$ posteriores. En caso de que no hubiese suficientes latidos antes del que se tiene que cancelar, los necesarios hasta completar un número igual a $N/2$ se seleccionaron a continuación de los $N/2$ posteriores. En el caso contrario, los complejos necesarios se seleccionaron antes de los $N/2$ precedentes. En segundo lugar, se emplearon los N complejos más parecidos, en términos de la correlación cruzada, a aquel que se tiene que cancelar para obtener la plantilla ventricular. Ambas señales de AA se obtuvieron para valores de N entre 2 y 60. La selección de este último valor fue motivada por el hecho de que la tasa ventricular más pequeña que presentó una de las señales fue de 61 látidos por minuto.

4. Resultados

La Figura 1 muestra los valores medios del índice de correlación cruzada, el error cadrático medio normalizado, el residuo ventricular y la similitud de segmentos auriculares obtenidos cuando se analizaron las señales simuladas empleando las dos estrategias comentadas para obtener la cancelación ventricular. Por otro lado, los valores del residuo ventricular y de la similitud de segmentos auriculares obtenidos al analizar las señales reales se presentan en la Figura 2. Puede observarse que las curvas obtenidas con las señales reales son muy similares a las obtenidas con los registros simulados, por lo que, se puede considerar que tanto los índices propuestos como los resultados obtenidos son robustos y fiables.

En ambas figuras se puede observar como se obtienen mejores resultados cuando se eligen los N complejos más parecidos al que hay que cancelar en cada momento que cuando se emplean los N latidos vecinos. Además, también se aprecia que al aumentar el número de complejos N aumenta el grado de similitud entre la señal de AA estimada y la real, ya que aumenta la correlación cruzada y disminuye el error cuadrático medio entre ambas, así como el residuo ventricular y la similitud de los segmentos auriculares. El aumento del residuo ventricular y el limitado aumento de la mejora presentado por la correlación, el error cuadrático medio y la similitud de segmentos auriculares cuando aumenta el valor de N indica que no es recomendable utilizar un número de complejos muy elevado.

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos permiten indicar algunas recomendaciones interesantes para obtener la AA de mayor calidad desde registros de ECG cuando se emplea un método basado en la cancelación del complejo promedio. Así se puede destacar: (1) para generar la plantilla de cancelación se deben seleccionar los complejos más parecidos, en base a la correlación cruzada, a cada latido que se tiene que cancelar, puesto que los precedentes y los posteriores obtienen una cancelación de peor calidad. (2) Cuando se analizan registros cortos ($<$ 20 latidos) de una sola derivación se deben emplear todos los latidos para generar la plantilla de cancelación, puesto que la AA extraída se parecerá más a la real, la similitud de los segmentos auriculares será mayor, y el residuo ventricular será considerablemente reducido. Por el contrario, (3) cuando se analizan registros largos ($>$ 20 latidos) de una sola derivación, el número de complejos a elegir debe estar entre 20 y 30, puesto que un número mayor provocaría un mayor residuo ventricular, una mejora reducida en la similitud de segmentos auriculares y una probabilidad más elevada de incluir complejos ectópicos en la generación de la plantilla ventricular.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto TEC2007-64884 del Ministerio de Educación y Ciencia.

Referencias

[1] Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham study. N Engl J Med Apr 1982;306(17):1018–1022.

[2] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol Oct 1998;82(8A):2N–9N.

[3] Petrutiu S, Ng J, Nijm GM, Al-Angari H, Swiryn S, Sahakian AV. Atrial fibrillation and waveform characterization. A time domain perspective in the surface ECG. IEEE Eng Med Biol Mag 2006;25(6):24–30.

[4] Slocum J, Sahakian A, Swiryn S. Diagnosis of atrial fibrillation from surface electrocardiograms based on computer-detected atrial activity. J Electrocardiol Jan 1992;25(1):1–8.

[5] Rieta JJ, Castells F, Sánchez C, Zarzoso V, Millet J. Atrial activity extraction for atrial fibrillation analysis using blind source separation. IEEE Trans Biomed Eng Jul 2004; 51(7):1176–1186.

[6] Stridh M, Sörnmo L. Spatiotemporal QRST cancellation techniques for analysis of atrial fibrillation. IEEE Trans Biomed Eng Jan 2001;48(1):105–111.

[7] Castells F, Mora C, Rieta JJ, Moratal-Pérez D, Millet J. Estimation of atrial fibrillatory wave from single-lead atrial fibrillation electrocardiograms using principal component analysis concepts. Med Biol Eng Comput 2005;43(5):557–560.

[8] Lemay M, Vesin JM, van Oosterom A, Jacquemet V, Kappenberger L. Cancellation of ventricular activity in the ECG: Evaluation of novel and existing methods. IEEE Trans Biomed Eng Mar 2007;54(3):542–546.

[9] Dotsinsky I, Stoyanov T. Optimization of bi-directional digital filtering for drift suppression in electrocardiogram signals. J Med Eng Technol 2004;28(4):178–180.

[10] Sun Y, Chan K, Krishnan SM. ECG signal conditioning by morphological filtering. Comput Biol Med Nov 2002; 32(6):465–479.

[11] Ferdjallah M, Barr RE. Adaptive digital notch filter design on the unit circle for the removal of powerline noise from biomedical signals. IEEE Trans Biomed Eng Jun 1994;41(6):529–536.

[12] Bollmann A, Husser D, Mainardi L, Lombardi F, Langley P, Murray A, Rieta JJ, Millet J, Olsson SB, Stridh M, Sörnmo L. Analysis of surface electrocardiograms in atrial fibrillation: Techniques, research, and clinical applications. Europace Nov 2006;8(11):911–926.

[13] Rieta JJ, Hornero F. Comparative study of methods for ventricular activity cancellation in atrial electrograms of atrial fibrillation. Physiol Meas 2007;28(8):925–936.

[14] Alcaraz R, Rieta JJ. Adaptive singular value QRST cancellation for the analysis of short single lead atrial fibrillation electrocardiograms. Proc Comput Cardiol 2007;34:513–516.

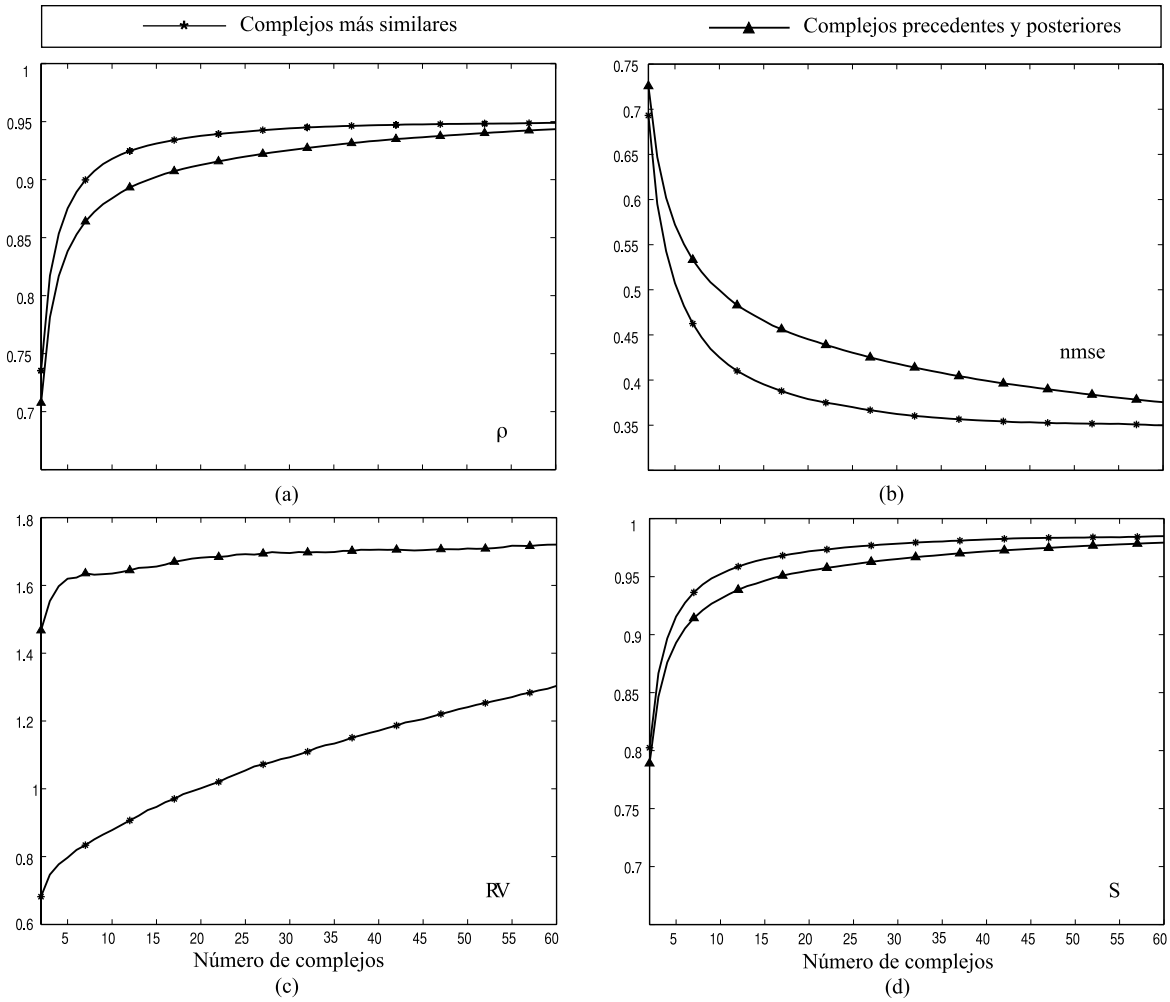


Figura 1. *Resultados obtenidos con las señales simuladas. (a) Coeficiente de correlación cruzada, (b) error cuadrático medio normalizado, (c) residuo ventricular y (d) similitud de segmentos auriculares.*

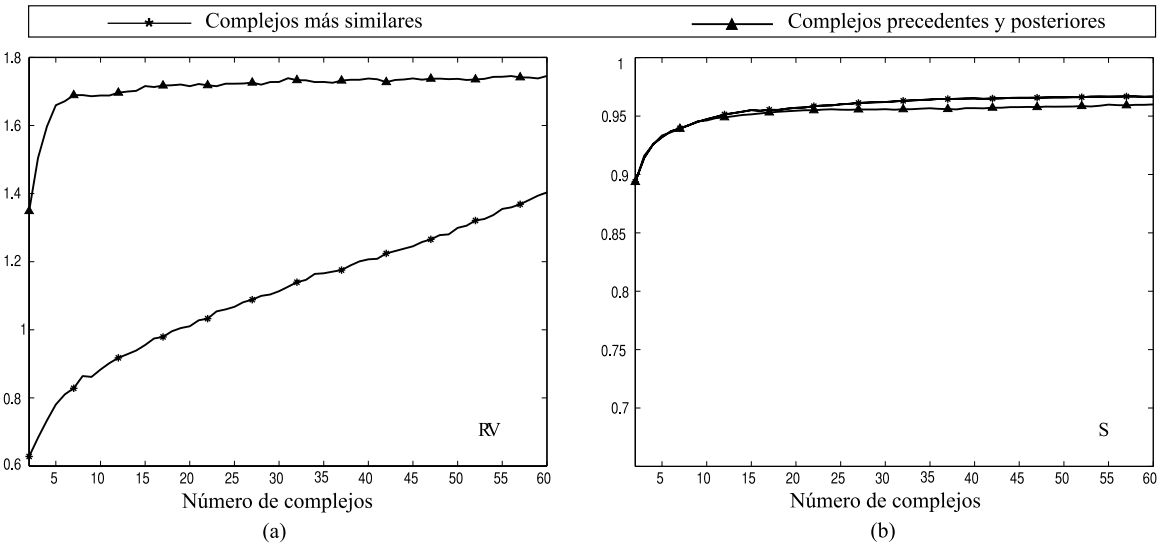


Figura 2. *Resultados obtenidos con las señales reales. (a) Residuo ventricular y (b) similitud de segmentos auriculares.*

Caracterización del mfERG en detección precoz del Glaucoma, basado en Wavelets, Redes Neuronales y Análisis Morfológico

S. Ortega Recuero [1], J.M. Miguel Jiménez [1], I. Artacho Huertas [1,2,3], L. Boquete Vázquez [1]
J.M. Rodríguez Ascariz [1], P. de la Villa Polo [3], R. Blanco Velasco [2]

[1]Departamento de Electrónica. Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Spain.
[2] Departamento de Cirugía. Universidad de Alcalá.
[3] Departamento de Fisiología. Universidad de Alcalá.

e-mail: sergioortegarecuero@hotmail.com, jmanuel@depeca.uah.es, irene.artacho@gmail.com, luciano@depeca.uah.es, jmra@depeca.uah.es, pedro.villa@uah.es, roman@ski.org

Resumen

Este artículo muestra uno de los métodos alternativos que se han desarrollado, en la detección precoz del glaucoma ocular, utilizando para ello la caracterización de registros obtenidos mediante mfERG (electrorretinografía multifocal). Las técnicas de procesado digital de señal empleadas son Wavelets, poco utilizada en este campo actualmente, estudio de la morfología de la señal, mediante patrones de identidad, y Redes Neuronales para la clasificación de las características obtenidas de la señal. También se determinan posibles vías de investigación futuras, como el estudio de la orientación en la evolución de la enfermedad.

1. Introducción

Actualmente el glaucoma se considera una enfermedad ocular de elevado riesgo, ya que un alto porcentaje de la población sufre sus consecuencias. El método propuesto se ha desarrollado para el estudio y análisis del OAG (glaucoma de ángulo abierto), que es el más común en la sociedad. El OAG se mantiene oculto durante la evolución de la enfermedad, hasta que el paciente pierde gran parte de la visión. Un sujeto enfermo se verá afectado por el llamado efecto túnel, ya que desencadena la apoptosis celular con pérdida de la estructura de sostén neuronal, y posteriormente funcional del nervio óptico, de esta forma la ceguera se presenta por áreas y "píxeles"del campo visual. La complejidad de la enfermedad y la ocultación de la misma, hace esencial la detección precoz y eficiente, ya que en un estado de OAG leve el tratamiento médico aplicado es menos agresivo y más efectivo. Una detección eficaz presenta una alta relevancia, ya que un análisis defectuoso de las pruebas realizadas podría tener consecuencias desafortunadas, desde la detección excesiva de anomalías, con la correspondiente saturación de los servicios clínicos, hasta el análisis altamente permisivo que conlleve graves consecuencias en la salud de los pacientes.

Las técnicas tradicionales para el análisis clínico funcional de la retina, se basan en métodos indirectos (medición de la tensión ocular, inspección visual del fondo del ojo, etc), deficientes cuando se pretende obtener información objetiva en el funcionamiento de los fotorreceptores retinianos, elemento esencial en la percepción de la energía lumínica. Actualmente existe una técnica novedosa que permite obtener dicha información de forma rápida y reproducible sobre el funcionamiento de la retina, conocida como mfERG [1]. El mfERG explora funcionalmente la sensibilidad lumínica de las células retinianas, así como la distribución espacial de dicha sensibilidad.

Estos motivos hacen necesario el desarrollo de un método, que analizando la información de la retina obtenida mediante el mfERG, sea capaz de detectar de forma precoz las lesiones oculares derivadas del OAG. Esta ha sido la motivación por la cual se ha desarrollado el método de detección precoz de OAG presentado en este artículo.

2. Descripción del Método

Esta sección describe el procedimiento utilizado por el método, para poder realizar el análisis y la detección precoz del OAG eficazmente. El procedimiento recorre todas las fases de estudio del OAG del paciente, desde que se inicia, en la obtención de la respuesta retiniana del paciente, y finaliza con el resultado diagnóstico. Cabe destacar la importancia de cada una de las fases y el orden de ejecución de las mismas, para la obtención de un resultado óptimo. El método propuesto consta de las siguientes fases:

- Obtención de la respuesta retiniana mediante mfERG.
- Estudio de lesiones severas mediante Wavelets.
- Exploración de lesiones leves mediante Análisis Morfológico.
- Clasificación de los parámetros adquiridos, mediante Redes Neuronales.

2.1. Obtención de la Respuesta Retiniana

La prueba realizada a los pacientes para obtener la respuesta de la retina es el mfERG, y para ello se ha utilizado

el Sistema Multifocal VERIS 5.1 (Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, USA). El estímulo consistió en una secuencia-m [2] aplicada a un grupo de 103 hexágonos, visualizados en un monitor de 21", cubriendo unos 45º de diámetro sobre la retina. La luminancia local de cada uno de los hexágonos fue de 100 cd/m^2 y menor de 1.5 cd/m^2 en los estados de encendido y apagado, respectivamente, determinados por la secuencia pseudo aleatoria. La frecuencia de cuadro del monitor fue de 75 Hz, y la secuencia-m se modificó, de modo que entre cada paso de la misma se introdujeron 4 frames con el siguiente orden: flash-oscuro-flash-oscuro. En los frames tipo flash todos los hexágonos se iluminan con una luminancia máxima de 200 cd/m^2 y en los oscuros con menos de 1.5 cd/m^2. La luminancia de fondo del resto de la superficie del monitor que rodea los hexágonos se mantuvo siempre constante a 100 cd/m^2. Este protocolo de estimulación está especialmente adaptado para obtener respuestas de las células ganglionares retinianas y sus axones. Está basado en el efecto de las respuestas focales (M) sobre el siguiente estímulo global (F), el cual genera una amplificación de las señales provenientes de las células ganglionares. En síntesis, el protocolo (M-F-O-F-O) consta de cinco pasos. En el primer paso (M), cada hexágono sigue una estimulación luminosa (100 cd/m^2) determinada por una secuencia-m binaria pseudoaleatoria. En el segundo paso, toda el área es iluminada (200 cd/m^2) (F), seguida por una secuencia de oscuridad (O) ($<$1.5 cd/m^2), seguida de otra de iluminación global (200 cd/m^2) (F) y de oscuridad (O) ($<$1.5 cd/m^2). Esta estimulación nos va a proporcionar una relación señal ruido aceptable y supone un tiempo de registro razonablemente corto (9 minutos).

Una vez obtenida la respuesta al estímulo por los 103 hexágonos, se realiza una reagrupación y promediado de los mismos en 56 sectores, como se muestra en la Figura 1. El motivo de esta reagrupación es simplificar el análisis, así como mejorar la relación señal ruido, y para ello se optó por utilizar una topografía de 56 sectores aproximada a la que se estudia en la campimetría automatizada, que es el "gold-standar" en la clínica para valorar el campo visual.

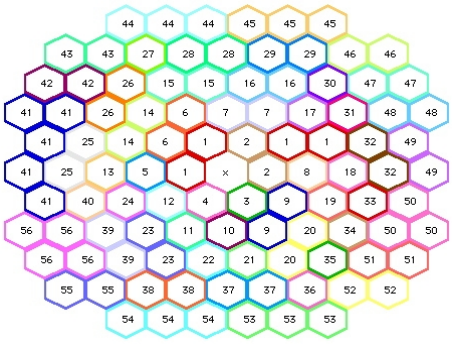


Figura 1. *Mapa de estimulación promediado a 56 sectores.*

2.2. Estudio de lesiones severas mediante análisis de Transformada Wavelet

El análisis de los defectos retinianos en un paciente, cuenta con dos grupos globales de lesiones: lesiones severas y lesiones leves. Una vez que se han obtenido los registros de la respuesta retiniana mediante mfERG, se debe proceder en un primer análisis a la detección de los casos de lesión severa en la retina. La característica principal de este análisis, es la obtención de los parámetros derivados del análisis tiempo-frecuencia de la señal. Como el registro obtenido del mfERG es una señal no estacionaria, el uso de técnicas de análisis espectral como la DFT (Transformada Discreta de Fourier) no es adecuado, debido a la aleatoriedad de la señal y la pérdida de resolución espectral y temporal de la misma, por este motivo se utilizó en un primer momento la STFT (Transformada de Fourier de corto plazo). A través de la STFT (1) se fragmenta la señal original en segmentos de corta duración (para realizar un análisis en un corto periodo de tiempo de la señal) y cada uno de estos segmentos se procesa de forma separada. Este análisis se basa en el supuesto de que, si los segmentos son suficientemente pequeños se puede asumir la estacionariedad en esas tramas de la señal a efectos prácticos. La STFT se define como:

$$X_{STFT}(e^{j\Omega}, n) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} x[n-m] \bullet w[m] e^{-j\Omega m} \quad (1)$$

La ventana elegida $w[m]$ es una ventana de Blackman, cuya función es extraer una porción finita de la señal $x[n]$ tal que las características sean aproximadamente estacionarias. El resultado de la utilización del método STFT no es muy satisfactorio, ya que se pierden determinados matices temporales, debido al alto grado de variabilidad de la señal, y además sólo nos permite una única escala de resolución temporal en diferentes frecuencias. Este es el principal motivo de la implicación del método de análisis DWT (Transformada Wavelet Discreta) en el estudio de casos severos de OAG [3]. Otro de los factores determinantes de la utilización de DWT con respecto a STFT es que nos permite una mayor resolución a distintas frecuencias, ya que se parte de una señal derivada del mfERG para cada uno de los 56 sectores promediados, con 343 muestras por sector, y 190ms de duración cada uno.

La DWT compara la señal original con patrones Wavelets, los cuales son obtenidos a partir de la Wavelet madre, de ahí se obtienen los coeficientes (2) para ser interpretados y escalarmente manipulados, se pretende volver a obtener la señal original a partir de estos coeficientes C.

$$C(j,k) = \sum_{n \in Z} f[n] \psi_{j,k}[n] \quad (2)$$

El análisis DWT agrupa la información temporal y frecuencial de la señal de entrada $f[n]$ ofrecida por el mfERG, de esta forma se consiguen los coeficientes de Aproximación $\{A1, A2, ..., An\}$ derivados de la información de baja frecuencia en cada uno de los niveles de descomposición de la señal, y los coeficientes de Detalle $\{D1, D2, ..., Dn\}$ derivados de la información de alta frecuencia reflejada en cada uno de los niveles de descomposición de la señal.

Tras realizar numerosas pruebas con diferentes familias Wavelets, se han obtenido de forma subjetiva las mejores relaciones entre los marcadores que diferencian un sector sano de uno enfermo, empleando la familia bior3.1, y un nivel de descomposición de quinto orden. El análisis DWT se aplicó en dos ventanas temporales para realizar el estudio en dos ámbitos de la señal, en primer lugar se realizó en la ventana comprendida entre 10-190ms, la cual incluiría la respuesta completa de la retina en cada sector, y en un segundo análisis se estudió la ventana temporal de señal comprendida entre 60-90ms, con lo que apreciaríamos la respuesta en la IC (componente inducida), a cada uno de los 56 sectores de forma individual. El estudio se centra en el análisis de A2 y D4, ya que son la aproximación y el detalle en los cuales los marcadores de señal presentan un patrón característico de discriminación [3].

2.3. Estudio de lesiones leves mediante Análisis Morfológico

Los registros obtenidos, no presentan un patrón uniforme sobre los sectores sanos o enfermos de la retina del paciente. Debido a la gran variabilidad de la señal, existen diversos patrones sanos y enfermos, por este motivo cuando un sector presenta una lesión severa, su detección es más plausible, debido a la falta de energía en la señal y su variabilidad reducida. El análisis incrementa su dificultad de forma exponencial, cuando se pretende detectar sectores con lesiones leves, o sectores aislados que desarrollan la enfermedad. Para poder detectar ese tipo de lesiones se ha realizado un estudio morfológico de la señal en el intervalo de tiempo comprendido en la IC, más concretamente acotado entre P_1 y P_2, como se muestra en la figura 2.

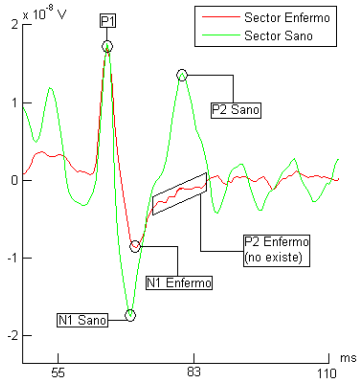


Figura 2. *Morfología de la señal de un sector derivado del mfERG*

Existen características comunes en sectores sanos y enfermos de forma individual, llamados patrones de identidad [4]. Los patrones de los sectores sanos, debe contener una respuesta de señal rápida, con poca variabilidad en alta frecuencia, y en un intervalo de tiempo lo más corto posible (figura 2). Esta conducta refleja el comportamiento de las células de la retina, que al encontrarse sanas responden de forma rápida y eficaz ante los estímulos del mfERG. Por el contrario, la conducta derivada de un sector enfermo, presenta variaciones en alta frecuencia, no define de forma clara las crestas ni los valles de la señal, y su respuesta es tardía y lenta (figura 2). Debido a las características de la señal en el intervalo citado, este análisis estudia el comportamiento de los siguientes parámetros:

- Localización de los puntos P_1, N_1, y P_2.
- Distancia comprendida entre P_1 y P_2.
- Ancho de muestras en N_1.
- Pendiente en el intervalo $N_1 - P_2$.
- Oscilaciones de señal en el intervalo $N_1 - P2$.

Estos parámetros se obtienen mediante enventanados, derivadas locales, localización de máximos y mínimos, y cuantificación muestral entre los puntos localizados.

2.4. Clasificación de los parámetros analizados, mediante Redes Neuronales

Al realizar el análisis de la señal ofrecida por el mfERG, y obtenidos los patrones característicos de cada sector, se debe realizar una clasificación en tres grupos de sectores:

- Sectores sanos.
- Sectores con lesiones leves.
- Sectores con lesiones severas.

Para realizar la clasificación de los tres tipos de sectores, se utiliza una red neuronal de base radial (RBN). RBN está compuesta por dos capas: una primera capa con S_1 neuronas que cuentan con una función de transferencia de base radial (4), y una segunda capa de salida de base lineal(3) con S_2 neuronas. Las funciones utilizadas presentan x como vector de entrada, y w como matriz de pesos.

$$u_i(W, X) = \sum_{j=1}^{n} w_{ij} x_j \tag{3}$$

$$u_i(W, X) = \sqrt{\sum_{j=1}^{n} (x_j - w_{ij})^2} \tag{4}$$

RBN define una relación no lineal entre las variables de entrada-salida de la red, propagando hacia la salida las muestras recibidas a la entrada[5]. Al inicio la red no contiene neuronas en la capa de base radial, y repite los siguientes pasos hasta converger:

1. Simulación de la red.
2. Detección del vector de entrada con el mayor error.
3. Incremento de una neurona de base radial en la capa de entrada, con el mismo peso del vector de entrada.
4. Reconfiguración de los pesos de la capa lineal para minimizar el error.

Tras diversas pruebas subjetivas, en función de la sensibilidad y la especificidad que se pretende obtener, los parámetros a través de los cuales se ha diseñado la red neuronal son: un error cuadrático medio del 5 %, con una desviación estándar de la función radial de 1.0, utilizando 15 neuronas como máximo, 50 ciclos de entrenamiento, 15 parámetros de entrada, y tres clases de salida.

3. Discusión

Las pruebas se han realizado con una base de datos de 53 registros completos, compuesta de pacientes sanos y enfermos, con una referencia obtenida de 11 registros de control completamente sanos, a través de los cuales se ha adquirido un patrón de identidad sano. El estudio se realizó en dos fases, primero actuando mediante el análisis de sectores independientes, y segundo a través de el análisis de pacientes completos. Los análisis realizados se han desarrollado con diferentes parámetros de actuación, dependientes de la posición del sector en la retina. Con los resultados obtenidos podemos afirmar que el estudio individualizado de cada zona de sectores, aporta una mejor resolución espacial. Al utilizar DWT para detectar lesiones severas, se aprecia que en el intervalo 10-190ms de D4, los sectores sanos presentan un mayor flanco negativo en torno a 70ms, mientras que los sectores afectados por el OAG lo muestra en torno a 45ms. Si el mayor flanco negativo apareciera en torno a 45ms, el sector se caracteriza como enfermo, en caso contrario se afirma que no presenta lesión severa, pero puede presentar una lesión leve. En el análisis de la respuesta en A2 correspondiente a la descomposición Wavelet entre 60-90ms, se aprecia que en sectores sanos aparece un valle en torno a 73ms, pero en sectores con lesión severa el valle aparece retrasado. Los sectores detectados como sanos mediante Wavelets se introducen al análisis morfológico, para comprobar si contienen lesiones leves, que el análisis Wavelets no ha podido apreciar.

En la tabla 1 aparecen los resultados obtenidos, usando ambos marcadores por separado, de verdaderos y falsos sanos y enfermos sobre un conjunto de 56 sectores de diferentes individuos sanos y 56 sectores con OAG.

Marca.	Verdad. sanos	Verdad. enfermos	Falsos sanos	Falsos enfermos
D4	55	48	8	1
A2	54	51	5	2

Tabla 1. *Resultado estudio Wavelet.*

El estudio morfológico se realizó en dos tipos de bases de datos, primero sobre el registro completo de 10 pacientes diferentes, y posteriormente sobre 40 registros completos, de los 10 pacientes anteriores en instantes de tiempo diferentes. Con este procedimiento se obtiene una media aproximada de 4 registros completos por paciente. Tras el análisis se puede afirmar que el ancho de muestras en N1 es menor en sectores sanos que en enfermos, el retardo de P2 respecto a P1 es menor en sectores sanos que en enfermos, la amplitud de P2 debe ser positiva, la señal glaucomatosa presenta una mayor sensibilidad en P2, que en N1, y en P1 respectivamente (aceptando una variación del 2 %.).

También se puede observar que la enfermedad presenta una evolución en el deterioro de los sectores sanos, con lesión leve, y lesión severa (figura 3). La evolución que se aprecia en P2 (mostrada en la figura 2 de izquierda a derecha), pasa de tener una morfología de sector sano que presenta una cresta muy significativa en P2 de variación rápida con respecto a N1, a una morfología de meseta con alteraciones

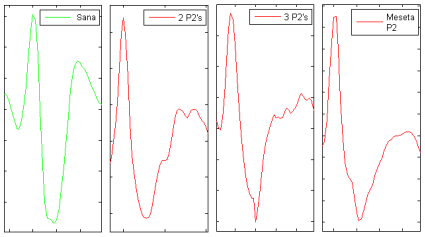


Figura 3. *Evolución de morfología de la onda P2.*

de alta frecuencia en P2 (caso leve), y por último a una morfología de meseta plana en P2 (caso severo). Los resultados estadísticos obtenidos del estudio de las bases de datos anteriormente citadas son:

Base Pacientes	Verdad. sanos	Verd. fermos	Falsos sanos	Falsos enfermos
10	80 %	90 %	10 %	20 %
40	85 %	93 %	7 %	15 %

Tabla 2. *Resultado estudio morfológico.*

4. Conclusiones

El método propuesto realiza un análisis con un resultado excelente en pacientes que presentan OAG en un estado avanzado de la enfermedad. También obtiene unos resultados favorables en la detección de lesiones leves, ya que los defectos confirmados por otras técnicas son corroborados, y además ofrece un mayor grupo de sectores que deben tenerse en cuenta por el médico en su diagnóstico.

5. Agradecimientos

Trabajo financiado con ayuda del FIS (ref. nº PIO51495) concedida a Román Blanco Velasco, así como las ayudas de la Comunidad de Madrid-Universidad de Alcalá (ref. nº CCG06-UAH/BIO-0711) y el Ministerio de Educación y Ciencia (ref. nº SAF2004-5870-C02-01) concedidas a Pedro de la Villa Polo.

Referencias

[1] Catalá Mora J., Castany Aregall M., Berniell Trota J. A., Arias Barquet L., Roca Linares G., and Jürgens Mestre I. (2005). Electrorretinograma Multifocal y Degeneración Macular Asociada a la Edad. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, Vol. 80 No. 7.

[2] Hagan R. P., Fisher A. C., and Brown M. C. (2006). Examination of short binary sequences for mfERG recording. Doc Ophthalmol, Vol. 113, pp. 21-27.

[3] J. M. Miguel Jiménez, R. Blanco Velasco, L. Boquete Vázquez , J. M. Rodríguez Ascariz, P. De la Villa Polo (2008). Multifocal Electroretinography. Glaucoma Diagnosis by Means of The WaveletTransform. IEEE CCECE 2008 Canada (ISBN: 978-1-9244-1643-1).

[4] Brad Fortune, Marcus A. Bearse, Jr, George A. Cioffi, and Chris A. Johnson (2002). Selective Loss of an Oscillatory Component from Temporal Retinal Multifocal ERG Responses in Glaucoma. IOVS Vol. 43, No. 8, Association for Research in Vision and Ophthalmology, pp. 2638-2647.

[5] Redes Neuronales Artificiales, Un Enfoque Práctico, Pedro Isasi Viñuela e Inés M. Galván León, Pearson, 2004 (ISBN: 84-205-4025-0).

Extracción de reglas temporales complejas para la detección de fallos del tratamiento antirretroviral

P. Chausa Fernández[1,2], C. Cáceres Taladriz[1,2], F. García Alcaide[3], L. Sacchi[4], R. Bellazzi[4], E.J. Gómez Aguilera[2,1]

[1] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España

[2] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {pchausa, ccaceres, egomez}@gbt.tfo.upm.es

[3] Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona, España

[4] Departamento de Informática y Sistemas, Universidad de Pavia, Pavia, Italia

Resumen

En la actualidad, las bases de datos clínicas contienen un gran volumen de información temporal que no está siendo suficientemente aprovechada y puede resultar fundamental para el óptimo cuidado de los pacientes. En este trabajo se describe un nuevo algoritmo que permite la asociación temporal del comportamiento de las variables que describen la evolución de los pacientes y la posterior obtención de reglas de interés clínico. Dicho interés es evaluado mediante el uso de diferentes métricas de demostrada utilidad en la extracción de conocimiento en bases de datos clínicas. Se presentan además los resultados obtenidos al aplicar este algoritmo a datos clínicos de pacientes con VIH/SIDA con objeto de detectar patrones de comportamiento de las variables que dan lugar a un fallo del tratamiento antirretroviral.

1. Introducción

Un nuevo informe presentado por ONUSIDA y la OMS expone que en 2007 33,2 millones de personas vivían con el VIH, otros 2,5 millones de personas se infectaron y 2,1 millones de personas fallecieron como consecuencia del SIDA [1]. Las previsiones para la situación de la epidemia en el futuro no son nada optimistas, presentando al VIH/SIDA en el 2030 como la tercera causa de muerte y la primera en DALYs (Disability Adjusted Life Years o años de salud perdidos) [2].

No cabe duda de que la aparición del tratamiento antirretroviral de alta eficacia en 1996 ha logrado frenar en muchos casos el avance de la infección y reducir con ello la mortalidad. Sin embargo, la CVRS (Calidad de Vida Relacionada con la Salud) en personas infectadas por VIH sigue siendo menor que la de la población general [3], incluso menor que la de personas con otras enfermedades como el cáncer o la depresión [4]. Esta calidad de vida se ve disminuida por la complejidad del tratamiento que en muchos casos debe ser interrumpido por su incapacidad de controlar el nivel de virus en sangre o por los efectos adversos asociados al mismo.

Un análisis profundo del proceso de la infección por VIH y de las causas por las que falla el tratamiento administrado, nos llevaría a la obtención de conocimiento oculto hasta ahora y potencialmente útil a la hora de tratar a los pacientes. Para realizar dicho análisis contamos con los datos generados en las visitas que realizan las personas infectadas al hospital como parte del cercano seguimiento al que son sometidas. Algunos hospitales tienen tal cantidad de datos registrados que el procesamiento de los mismos resulta extremadamente complejo.

En este escenario aparece la extracción de conocimiento en bases de datos, metodología que ha demostrado su utilidad en el campo médico al utilizarse como método alternativo en la generación de hipótesis de investigación médica [5]. En el campo del VIH/SIDA son utilizadas de forma habitual en el análisis de la generación de resistencias a los fármacos antirretrovirales [6]. Podemos encontrar análisis de bases de datos de VIH mediante la adaptación de algoritmos estándar y su posterior aplicación a variables clínicas previamente seleccionadas y procesadas [7]. Se han desarrollado también metodologías que asocian temporalmente las mutaciones producidas en el gen del virus, los fármacos administrados a los pacientes y la evolución de los mismos [8]. Se demuestra así que la extracción de conocimiento en bases de datos puede utilizarse para descubrir patrones de comportamiento útiles en áreas específicas de investigación.

Este trabajo de investigación describe una metodología para la extracción de conocimiento en datos registrados en una base de datos clínica de VIH/SIDA. De forma más específica, el objetivo es detectar patrones, combinaciones de eventos que preceden a un fallo del tratamiento antirretroviral, diferenciando además cuando éste se produce por ineficacia, es decir, cuando la medicación no consigue controlar el nivel de carga viral en sangre o por toxicidad o efectos secundarios de los fármacos.

2. Materiales y métodos

El proceso de extracción de conocimiento utilizado consta de diferentes etapas. En una primera fase se realiza la selección, integración y preparación de las variables clínicas de estudio. Se obtienen después los patrones de interés y se establece la relación temporal entre los mismos, analizando qué combinaciones de patrones preceden a otro que se ha fijado como consecuente. En

este punto disponemos de una colección de reglas temporales complejas, entendiendo como complejidad el hecho de que el antecedente pueda estar formado por diferentes combinaciones de patrones. En la última etapa se extraen de esa colección las reglas que pueden ser consideradas de interés clínico haciendo uso de tres métricas de evaluación diferentes.

2.1. Preprocesado

El algoritmo diseñado se centra en los resultados de las analíticas de seguimiento que se realizan a las personas infectadas por VIH cada tres meses, aunque el procedimiento es generalizable a cualquier variable de características similares: aquellas que informan de una posible patología cuando su valor supera o es inferior a los límites de un intervalo de referencia concreto. Una vez extraídas las variables clínicas de interés de las diversas bases de datos e integradas en una nueva fuente de datos, se procede a codificar los valores en diferentes estados según sea la relación de éstos con su correspondiente intervalo de confianza. El límite inferior y superior de dichos intervalos así como otros posibles umbrales, son parámetros de diseño del algoritmo y serán establecidos por médicos especialistas.

2.2. Generación de reglas temporales

La obtención de los patrones considerados de interés por el usuario y el análisis de la relación temporal entre ellos utiliza el marco teórico conocido como "abstracciones temporales basadas en conocimiento (knowledge-based temporal abstractions)" [9].

De forma intuitiva, un patrón es un comportamiento o propiedad que puede distinguirse en una colección de datos. En datos temporales se suele asociar con el intervalo de tiempo en el que dicho comportamiento aparece. Cada uno de estos intervalos es lo que el marco teórico utilizado define como abstracción temporal básica. En nuestro caso nos centraremos en abstracciones temporales de tendencia, que son aquellas que representan patrones ascendentes, descendentes y estacionarios en series temporales de datos y todas las posibles combinaciones de los mismos. La primera tarea a realizar será agrupar la secuencia temporal de datos codificados resultantes de la fase de preprocesado en episodios o intervalos en los que se aprecie el comportamiento considerado de interés por el usuario. La figura siguiente (Figura 1) muestra un ejemplo de obtención de abstracciones temporales de tendencia a partir de una serie temporal de datos.

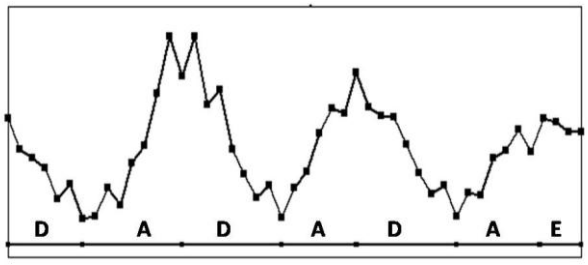


Figura 1. *Representación de abstracciones temporales básicas de tendencia*

En este trabajo se considera que se ha producido un evento ascendente cuando el valor de una variable ha cambiado de un estado a otro superior en un intervalo de tiempo inferior al máximo que se haya establecido como parámetro. Este valor máximo (INT_MAX) es otro de los parámetros de diseño del algoritmo y dependerá del ámbito de aplicación, es decir, de la variabilidad de los datos que se están manejando. Un valor elevado proporciona mayor número de episodios pero aumenta el riesgo de falsos positivos, es decir, de relacionar datos independientes entre sí. Un valor demasiado pequeño puede hacer que se pasen por alto algunas dependencias entre episodios. Como resultado de este paso obtendremos un conjunto de abstracciones temporales básicas en las que cada una de las variables incluidas en el estudio presenta él o los patrones de interés establecidos por el usuario.

El siguiente paso genera abstracciones temporales complejas haciendo uso del operador PRECEDES [10] que sintetiza 6 de los 13 operadores temporales definidos en el álgebra de Allen. Estos 6 operadores son: EQUALS BEFORE, FINISHES, OVERLAPS, MEETS y STARTS (Tabla 1).

EQUALS	BEFORE	FINISHES
|--A--|	|--A--|	|---A---|
|--C--|	|--C--|	|-C-|
OVERLAPS	**MEETS**	**STARTS**
|--A--|	|--A--|	|--A--|
|--C--|	|--C--|	|--C-----|

Tabla 1. *Operadores que sintetiza PRECEDES*

La distancia existente entre el antecedente y el consecuente se denomina GAP. Debemos establecer un valor máximo de GAP para poder considerar que dos episodios están relacionados. Este valor será un importante parámetro de diseño del algoritmo. PRECEDES analiza la relación temporal existente en las abstracciones temporales básicas y genera reglas de precedencia temporal en las que el antecedente puede estar formado por patrones tan complejos como el usuario defina.

2.3. Extracción de reglas: métricas de evaluación

El elevado número de reglas temporales que resultan de la etapa anterior hace necesaria la incorporación de métricas de evaluación con el objetivo de extraer las que sean más interesantes para los clínicos especialistas. Existe gran variedad de métricas que pueden utilizarse y la elección de una u otra dependerá del ámbito de estudio y del interés concreto del usuario final. Este trabajo utiliza tres de ellas: support, uncovered negative y accuracy. La definición original de estas métricas parte de la matriz de confusión, una herramienta de visualización de análisis predictivo formada por dos filas y dos columnas en la cual se representan el número de falsos positivos, falsos negativos, verdaderos positivos y verdaderos negativos.

Hechos		Predicción	
	Positivos	Negativos	Suma
Positivos	N_{TP}	N_{FN}	$N_{TP}+N_{FN}$
Negativos	N_{FP}	N_{TN}	$N_{FP}+N_{TN}$
Suma	$N_{TP}+N_{FP}$	$N_{FN}+N_{TN}$	N

Tabla 2. *Matriz de confusión que divide las muestras en verdaderos/falsos positivos y negativos*

Puesto que las métricas se van a emplear para medir el interés de reglas ($A \Rightarrow C$), se hace necesario transformar la matriz de confusión anterior en otra que relacione las muestras con la aparición y no aparición de los episodios que forman el antecedente y el consecuente de cada regla.

Hechos		Predicción	
	A	~A	Suma
C	$N_{A\wedge C}$	$N_{\sim A\wedge C}$	N_C
~C	$N_{A\wedge\sim C}$	$N_{\sim A\wedge\sim C}$	$N_{\sim C}$
Suma	N_A	$N_{\sim A}$	N

Tabla 3. *Matriz de confusión que divide las muestras en aparición y no aparición de antecedente y consecuente*

A partir de estas dos tablas las métricas quedan definidas con las siguientes expresiones:

$$support = \frac{N_{TP}}{N_{TP}+N_{FP}+N_{TN}+N_{FN}} = \frac{N_{A\wedge C}}{N} = P(A\wedge C)$$

$$unc.neg = \frac{N_{TN}}{N_{TP}+N_{FP}+N_{TN}+N_{FN}} = \frac{N_{\sim A\wedge\sim C}}{N} = P(\sim A\wedge\sim C)$$

$$accuracy = support + uncovered\ negative$$

Tanto accuracy como uncovered negative han demostrado ser de gran utilidad a la hora de estimar el interés real de los especialistas clínicos [11]. El support es la métrica más común en procesos de extracción basados en el algoritmo original *Apriori* [12] y nos da una idea de la frecuencia con la que aparecen de forma conjunta el antecedente y el consecuente en el total de elementos a estudiar. En cambio, y tal y como se desprende de las ecuaciones, uncovered negative evalúa las muestras en las que no se da ni el antecedente ni el consecuente. El hecho de que el interés de los expertos se aproxime más a los resultados obtenidos mediante el uso de accuracy y uncovered negative en vez de support puede ser debido a que las reglas que éstas evalúan más favorablemente presentan menor riesgo.

3. Resultados

Los datos a analizar han sido proporcionados por el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona. Disponemos de la base de datos del propio servicio y de los resultados de las analíticas generales realizadas a los pacientes en los controles de seguimiento que tienen lugar cada 3 meses en el caso de los pacientes en situación estable. Los primeros datos fueron recogidos en septiembre de 1984 y se han incluido en el estudio todos aquellos anteriores a noviembre de 2007.

Se han seleccionado un total de 15 variables clínicas (Tabla 4). Tanto las variables incluidas en el estudio como los intervalos de referencia y demás parámetros de diseño han sido establecidos por los médicos especialistas del Hospital Clínic.

Glucosa	ASAT	Colesterol HDL
Urea - BUN	GGT	Triglicéridos
Acido Urico	Bilirrubina total	Amilasa
Creatinina	Colesterol total	Lipasa
ALAT	Colesterol LDL	Fosfata Alcalina

Tabla 4. *Variables clínicas incluidas en el estudio*

Este trabajo analiza ascensos en las variables que preceden a un fallo de tratamiento diferenciando cuando éste se produce por ineficacia o por toxicidad. Se han tenido en cuenta aquellos eventos producidos en los 6 meses anteriores al fallo. Como resultado se han obtenido dos conjuntos diferentes de reglas temporales a las que se ha evaluado utilizando las 3 métricas ya descritas. La siguiente tabla (Tabla 5) muestra algunos ejemplos de estas reglas.

A1	A2	A3	Accuracy	Un.Neg.	Support
Glucosa	Colesterol total	Triglic.	0,21393	0,21307	0,000863
Ácido Úrico	Bilirrubina	Lipasa	0,27601	0,276	1,37E-05
ALAT	ASAT		0,14059	0,1343	0,006283

Tabla 5. *Ejemplo de reglas temporales extraídas*

La Figura 2 nos permite evaluar la frecuencia de aparición de cada una de las 15 variables en las reglas que preceden un fallo de tratamiento. Si nos centramos en las 50 reglas con mayor valor de accuracy obtenemos los siguientes resultados.

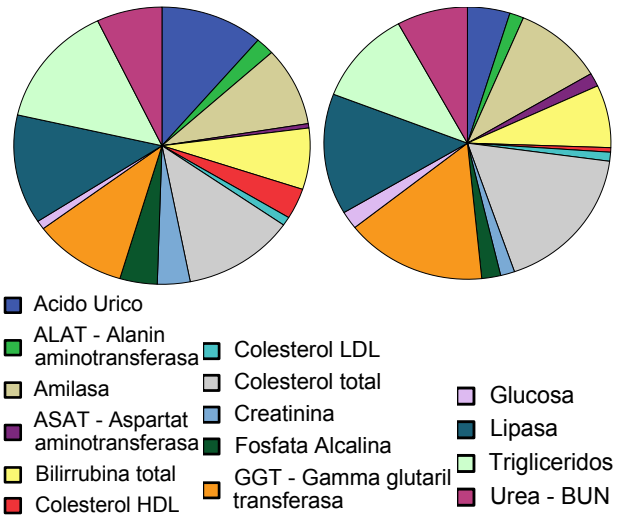


Figura 2.*Frecuencia de aparición de variables precediendo a un fallo de tratamiento por ineficacia y toxicidad*

Podemos hacer una comparación similar entre el primero de los gráficos y las 50 reglas con mayor support que preceden a un fallo por ineficacia (Figura 3).

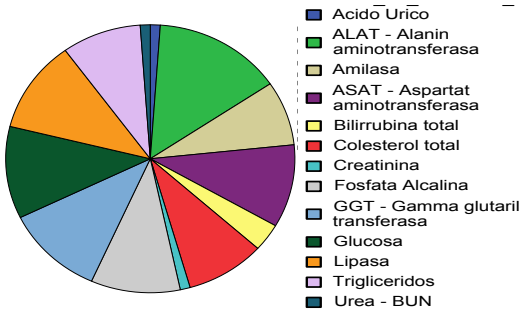


Figura 3.*Frecuencia de aparición de variables precediendo a un fallo de tratamiento por ineficacia*

4. Discusión

Los resultados obtenidos han sido analizados por los especialistas del Hospital Clínic. Algunas de las variables pueden asociarse, como la lipasa y la amilasa, marcadores del funcionamiento del páncreas, el GGT y la bilirrubina, del hígado o las grasas, representadas por el colesterol y los triglicéridos. Uniendo estas variables se obtienen tres grandes sectores relacionados directamente con el fallo de tratamiento tanto en el caso de fallo por ineficacia como por toxicidad. Esto se corresponde con la realidad, donde los marcadores del hígado y las grasas son los principales a la hora de realizar un cambio de tratamiento. La lipasa y amilasa, aunque también obligan a cambiar el tratamiento cuando presentan valores elevados, aparecen con menos frecuencia sobre todo en los últimos años de la epidemia. Podemos ver también una mayor influencia del ácido úrico, el colesterol y el GGT en el caso de fallos por toxicidad.

En el último gráfico se observan dos diferencias fundamentales. La primera es el aumento de la glucosa como precedente de un fallo de tratamiento y la segunda la aparición de dos marcadores íntimamente relacionados como son el ASAT y el ALAT, que nos indican el aumento de las transaminasas. Aunque hoy en día aparece con menos frecuencia, el aumento de glucosa solía ser un motivo frecuente de cambio de tratamiento en los primeros años de la epidemia. Tal y como dijimos anteriormente el ascenso del GGT y la bilirrubina obligan a realizar un cambio de tratamiento. La subida del ALAT y ASAT acompañando a éstos indican que el hígado ha sido seriamente afectado.

5. Conclusiones y trabajo futuro

La elección de un tratamiento antirretroviral óptimo es de vital importancia en la mejora de la calidad de vida de las personas que viven con VIH/SIDA. La detección de las causas por las cuales se producen fallos en el tratamiento pueden ayudar a los especialistas a personalizar y mejorar el cuidado de los personas infectadas. Este trabajo presenta el diseño de una metodología que permite el análisis temporal de los datos generados en el seguimiento de los pacientes. Los resultados obtenidos en este primer análisis han sido evaluados positivamente por especialistas clínicos, que también han mostrado su interés en la realización de estudios que permitan comparar patrones que preceden a fallos de tratamiento en los tres períodos principales de la epidemia: antes de la aparición de los tratamientos de alta eficacia (1980-1997), con tratamientos eficaces pero muy tóxicos (1998-2002) y con los tratamientos actuales (2003-2008). También han sugerido ampliar el tiempo de análisis al año anterior a la aparición del fallo e incorporar información sobre los fármacos administrados.

Referencias

[1] "Situación de la epidemia del SIDA: Diciembre 2007". ONUSIDA (Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA). http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_es.pdf.

[2] Mathers, C.D.,Roncar, D. 2005. Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. Evidence and Information for Policy Working Paper. OMS.

[3] Miners, A.H., Sabin, C.A., Mocroft, A., Youle, M., Fisher, M., Johnson, M.. Health-related quality of life in individuals infected with HIV in the era of HAART. *HIV clinical trials*, vol 2, 2001, pp 484-492. (ISSN/ISBN: 1528-4336)

[4] Hays, R.D., Cunningham, W.E., Sherbourne, C.D., Wilson, I.B., Wu, A.W., Cleary, P.D., McCaffrey, D.F., Fleishman, J.A., Crystal, S., Collins, R., Eggan, F., Shapiro, M.F., Bozzette, S.A.. Health-related quality of life in patients with human immunodeficiency virus infection in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *The American Journal of Medicine*, vol 108, 2000, pp 714-722. (ISSN/ISBN: 0002-9343)

[5] Mullins, I.M., Siadaty, M.S., Lyman, J., Scully, K., Garrett, C.T., Miller, W.G., Muller, R., Robson, B., Apte, C., Weiss, S., Rigoutsos, I., Platt, D., Cohen, S., Knaus, W.A. 2006. Data mining and clinical data repositories: Insights from a 667,000 patient data set. Computers in biology and medicine 36, 1351-1377. ISSN/ISBN: 0010-4825.

[6] Draghici, S.,Potter, R.B. 2003. Predicting HIV drug resistance with neural networks. Bioinformatics 19, 98-107. ISSN/ISBN: 1367-4803

[7] Ramirez, J.C., Cook, D.J., Peterson, L.L., Peterson, D.M. 2000. Temporal pattern discovery in course-of-disease data. IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society 19, 63-71. ISSN/ISBN: 0739-5175

[8] Rashmi Raj, Martin J. O'Connor, Amar K. Das. An Ontology-Driven Method for Hierarchical Mining of Temporal Patterns: Application to HIV Drug Resistance Research. *AMIA 2007 Symposium Proceedings*. Chicago 2007, pp 614-619.

[9] L. Sacchi, C. Larizza, C. Combi, R. Bellazzi. Data Mining with Temporal Abstractions: Learning Rules from Time Series. *Data Mining and Knowledge Discovery*, vol 15, 2007, pp 217-247. (ISSN/ISBN: 1384-5810)

[10] Bellazzi R, Larizza C, Magni P, Bellazzi R (2005) Temporal data mining for the quality assessment of hemodialysis services. *Artificial Intelligence in Medicine*, vol 34, 2005, pp 25–39. (ISSN/ISBN: 0933-3657)

[11] Miho Ohsaki, Hidenao Abe, Shusaku Tsumoto, Hideto Yokoi, Takahira Yamaguchi. Evaluation of rule interestingness measures in medical knowledge discovery in databases. *Artificial Intelligence in Medicine*, vol 41, 2007, pp 177-196. (ISSN/ISBN: 0933-3657)

[12] Agrawal R, Srikant R. Mining sequential patterns. *Proceedings of the 11th international conference on data engineering*. Taipei, Taiwan, 1995, pp 3–14.

Servicios para la gestión y evaluación de guías clínicas en formato XML

I. Román Martínez[1], J. Calvillo Arbizu[2], L.M. Roa Romero[1,2], C. Maya Gómez, F. García Fernández

[1] Universidad de Sevilla, isabel@trajano.us.es

[2] Ciber BBN

Resumen

En este trabajo se presenta el diseño y desarrollo de dos servicios, uno para la gestión de guías clínicas y otro que, apoyándose en el primero, proporciona un mecanismo de evaluación de guías clínicas basado en la herramienta AGREE. Las guías se almacenan y manejan en formato XML y están basadas en la ontología definida en EON, con algunas extensiones que ha sido necesario realizar para cumplir los requisitos impuestos a los servicios.

Las guías clínicas se tratan en esta investigación no únicamente desde la perspectiva de que son documentos que permiten consultar el protocolo de actuación para una patología concreta, sino considerando todo el potencial que éstas tienen para ayudar a conseguir una atención y seguimiento más personalizado al ciudadano. Se comienza el trabajo exponiendo el papel que las guías clínicas podrían desempeñar en la medicina del futuro, para después presentar la investigación y desarrollo realizados en el marco del presente trabajo.

1. Introducción

Una guía de práctica clínica (GPC) es un conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones y/o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática y basadas en la mejor evidencia disponible, cuyo propósito es ayudar tanto al personal sanitario como al paciente a tomar decisiones sobre la asistencia sanitaria; identificando la mejor práctica médica en relación a unas circunstancias clínicas específicas [1].

Para conseguir los objetivos de calidad que el uso de GPC promete es necesario considerar no sólo los métodos para el desarrollo de guías sino también los mecanismos de evaluación y validación de las mismas y las estrategias para su implantación y uso práctico.

En este último sentido, codificar las GPC en un formato computacionalmente interpretable, e integrarlas en aplicaciones que ayuden al profesional en distintas tareas, facilitará la aceptación e incorporación de las GPC en la práctica clínica diaria y hará crecer el impacto de las mismas en el comportamiento de los clínicos [2,3].

La implementación de aplicaciones que se apoyan, en mayor o menor medida, en la computación de GPC está creciendo y se está extendiendo a distintas áreas. Una de las líneas que más se está potenciando es el desarrollo de sistemas de apoyo a la toma de decisiones y al seguimiento del paciente que incorporen la gestión de GPC en formato electrónico. Estos sistemas deben considerar aspectos relacionados con la representación formal, adquisición, verificación y ejecución de las GPC.

Para el desarrollo de estos sistemas aplicados al tratamiento de un paciente concreto la integración con la historia clínica electrónica del paciente (EPR, Electronic Patient Record) facilita la personalización de las recomendaciones de una GPC, así como del seguimiento de los protocolos establecidos en la misma, a un paciente concreto.

Pero para conseguir esta integración entre sistemas de apoyo a la toma de decisiones, gestión electrónica de GPC, sistemas de EPR y otros sistemas de la organización sanitaria (HIS, PACS, RIS, etc…) es fundamental evitar el uso de modelos específicos de la institución y promover la adopción modelos de datos y códigos normalizados, así como de middlewares que faciliten la integración de componentes desarrollados para distintas tareas. En cuanto a la codificación de GPC el uso de lenguajes formales normalizados es fundamental.

El uso de una GPC debe estar suficientemente avalado y para ello es necesario tener mecanismos adecuados de evaluación. El presente trabajo se centra en una evaluación postimplantación teórica [1]. Tras la difusión de una GPC se realiza una valoración sobre el documento, que intenta reflejar si se cumplen los principios de la medicina basada en la evidencia. Para ello se utilizará la escala AGREE (Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation).

2. Material y Métodos

2.1. EON

En el proyecto EON [4], de la Universidad de Standford, se pretende desarrollar una arquitectura formada por un conjunto de componentes software e interfaces que puedan ser reutilizados por desarrolladores para construir sistemas robustos de ayuda a la toma de decisiones y basados en la atención sanitaria dirigida por GPC.

Entre los elementos desarrollados en el proyecto encontramos una ontología genérica y extensible para modelar el conocimiento almacenado en guías clínicas y protocolos. Esta es la ontología seleccionada para modelar las GPC en el trabajo que aquí se presenta.

Esta selección se ha realizado tras un estudio comparativo entre distintos lenguajes de representación de guías

clínicas (EON, Arden, GLIF, PROforma, Asbru…), que se resume en la tabla 1.

	Arden	GLIF	PRO-forma	Asbru	EON
Primitivas	-	X	X	X	X
Niveles de abstracción	-	X	X	X	X
Modelos de dominios	-	X	-	-	X
Permite cambios en el tiempo	X	X	-	-	X
Lenguaje propio	X	X	X	X	-
Herramientas adquisición de conocimiento	-	X	X	X	X
Herramientas testeo de GPC	-	-	X	-	-
Motores de ejecución	-	-	X	-	X

Tabla 1. *Comparativa de lenguajes de representación*

Las características fundamentales que han llevado a esta elección han sido:

- Permite representar todo el conocimiento relativo a las GPC, es la única propuesta cuyo conjunto de primitivas es extensible, una de sus mayores bondades de cara a futuras ampliaciones. Se facilita así realizar las actualizaciones necesarias en el modelo para ampliar el dominio o hacerlo compatible con el resto de ontologías implicadas en la organización sanitaria.
- Favorece la complejidad y diferentes niveles de abstracción gracias a un mecanismo de anidación de GPC.
- Contiene mecanismos eficientes para la descripción de objetivos e intenciones en las GPC.
- Modela de forma separada los tipos de conocimiento definiendo un modelo de GPC, uno de datos del paciente y otro específico del dominio sanitario.
- EON está modelado con Protégé, y los modelos están disponibles a través de su web, lo que facilita la representación y gestión de nuevas guías.
- Existen experiencias previas en las que se han desarrollado motores de ejecución de GPC y también sistemas de toma de decisiones para guías representadas en EON.
- Aunque EON sólo adopta un subconjunto de las sofisticadas estructuras de Asbru para razonamiento temporal su mecanismo de extensión permitirá que se incorpore todo el conocimiento necesario que no esté recogido en las primitivas originales.

El modelo de GPC en EON define entidades de la GPC como secuencias de pasos estructurados en el tiempo. Se permite la gestión del comportamiento del paciente basándose en decisiones y acciones que provocan cambios en el estado del paciente.

En EON también se define un modelo de datos del paciente que incluye clases y atributos que describen características demográficas y clínicas. Por último EON posee un modelo de especialidad médica que representa la los conceptos más relevantes del dominio sanitario.

2.2. AGREE

El objetivo del Instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation), que ha sido desarrollado merced al proyecto BIOMED de la UE [5], es ofrecer un marco para la evaluación de la calidad de las GPC. Puede considerarse un mecanismo de evaluación exógeno dado que valora la guía en cuanto a su origen, forma, metodología de elaboración y fiabilidad, pero no en lo que se refiere al impacto de la aplicación de la misma sobre los resultados en los pacientes.

El Instrumento AGREE se considera reflejo del estado actual del conocimiento en este campo dado que ha sido elaborado mediante discusiones entre investigadores de varios países, con amplia experiencia y conocimiento sobre GPC.

Los usuarios diana del instrumento AGREE son:

- Los gestores y políticos sanitarios para ayudarles a decidir qué guías pueden recomendarse para su uso en la práctica. En tales casos el instrumento debería formar parte de un proceso de evaluación formal.
- Los autores de guías, para que sigan una metodología de elaboración estructurada y rigurosa y como herramienta de autoevaluación que asegure la calidad de sus guías.
- Los proveedores de la atención sanitaria que deseen llevar a cabo su propia evaluación antes de adoptar las recomendaciones.
- Los educadores y profesores para que puedan mejorar las habilidades de lectura crítica de los profesionales sanitarios.

AGREE consiste en un test de 23 preguntas organizadas en seis apartados, cada uno de los cuales pretende captar una dimensión separada de la calidad de la guía. Los parámetros evaluados son:

- Perspectiva y propósito: se valora con 3 items y se interesa por las metas, las preguntas clínicas específicas y la población diana.
- Participación de los usuarios futuros: se centra en el grado en que la guía representa los puntos de vistas de sus pretendidos usuarios y se valora con 4 items.
- Rigor del desarrollo: incorpora 7 items y se ocupa del proceso aplicado para reunir y sintetizar las evidencias, de los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

- Claridad y presentación: tiene 4 items y trata el lenguaje y formato de la guía.
- Aplicabilidad: valora en 3 items las posibles implicaciones administrativas, de conducta y de coste derivadas de la aplicación de la guía.
- Independencia editorial: en los 2 últimos items se analiza la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de interés en el grupo que ha desarrollado la guía.

Dado que algunos de los parámetros aquí considerados no están incluidos en las primitivas de EON ha sido necesario extender la ontología para incluirlas. El servicio presentado en este trabajo facilita tanto la tarea de responder al cuestionario como la de, posteriormente, gestionar los resultados obtenidos.

2.3. EN 12967

El Comité Europeo de Normalización (CEN), y más concretamente el TC 251, ha desarrollado la norma EN 12967 [6,7,8] (Health informatics – Service architecture), disponible desde octubre de 2007, donde se describe una metodología para el diseño de arquitecturas de sistemas distribuidos en entornos sanitarios.

La EN 12967 impone que para la normalización de sistemas abiertos y distribuidos en el entorno sanitario éstos deben estar modelados según el estándar ODP (Open Distributed Processing) [9,10]. De este modo está estructurada en tres partes que se corresponden con las 3 primeras vistas definidas en ODP:

- Parte 1: Punto de vista de empresa
- Parte 2: Punto de vista de información
- Parte 3: Punto de vista computacional

El objetivo es dar una guía para la descripción, planificación y desarrollo de nuevos sistemas, así como para la integración de sistemas ya existentes, basada en una arquitectura que integre los datos comunes y la lógica de negocio de forma independiente a las aplicaciones individuales y permitiendo la accesibilidad a toda la información del sistema a través de servicios. Esta arquitectura estará soportada por alguna plataforma que proveerá de las necesidades de comunicación y coordinación de componentes, extendiendo la misma para soportar los requisitos particulares del dominio sanitario. De manera que cuanto más avanzados sean los servicios ofrecidos por la tecnología subyacente menores serán los esfuerzos a realizar en la arquitectura del dominio sanitario.

La figura 1 muestra el lugar que HISA ocuparía dentro de una arquitectura de sistemas sanitarios. Esta norma debe aportar soluciones a los requisitos propios del dominio sanitario que no estén cubiertos por la arquitectura de integración, o middleware, elegida por la organización. En nuestro trabajo ha sido necesario ampliar las tres vistas de la norma. La vista de empresa debe incorporar las tareas relativas a la gestión, evaluación y explotación de GPC que no se incluían, la vista de información ha sido extendida con los conceptos de la ontología de GPC que no se encontraban reflejados en la misma [11], por último, la vista computacional incluye nuevos servicios referentes al manejo de GPC.

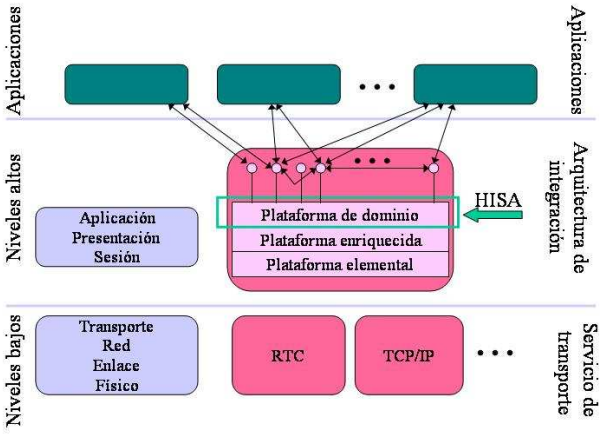


Figura 1. *Papel de HISA en la arquitectura sanitaria*

3. Diseño y desarrollo de los Servicios

Este trabajo se enmarca en el proyecto IDEATIO (TIN2006-15460-C04-03). El objetivo es facilitar la integración de servicios que estén relacionados con la gestión y explotación de GPC en el conjunto de los sistemas de TIC de una organización sanitaria. El modelo de integración es el impuesto por la EN 12967. Los avances aquí presentados se centran en el diseño y desarrollo de dos servicios concretos, el primero para la gestión elemental de guías en formato XML y el segundo para la evaluación de GPC según el instrumento AGREE.

Los dos servicios utilizan las GPC en formato XML, conformes a un esquema XML que refleja el modelo EON y las extensiones que ha sido necesario realizar. Las guías, y otros documentos XML, están almacenados en bases de datos nativas XML, más concretamente se ha utilizado Xindice, del grupo apache [12]. Esta herramienta de software libre y abierto incluye una API que se ha utilizado para la codificación de ambos servicios.

Para dar más flexibilidad a los servicios la configuración básica de los mismos, así como las etiquetas y expresiones Xpath [13] que se utilizarán para procesar los documentos XML, se encuentran almacenadas en un documento de configuración, de manera que los servicios pueden adaptarse a otros lenguajes, distintos de EON, de forma fácil.

Se han desarrollado también sendas interfaces de usuario para probar y validar estos servicios básicos. Las interfaces están basadas en tecnología de Servlets y JSP.

3.1. Servicio para la gestión de guías

Este servicio se ha diseñado como un servicio básico, que será reutilizado para conseguir prestaciones más complejas. Con él se puede realizar una gestión simple de GPC que se encuentren en formato XML. Principalmente permite el almacenamiento de GPC, la búsqueda, localización y consulta de las GPC aplicables a un

paciente concreto, a partir de unos criterios de búsqueda establecidos por el facultativo, así como la selección de la/s guía/s adecuadas.

Las GPC se almacenarán en una base de datos Xindice. Aunque el servicio no incluye prestaciones para la edición de la guía, sí se verifica la conformidad con EON gracias a la validación, previa a la inserción, con un esquema que modela la estructura correcta del documento.

En lo referente a los métodos de búsqueda, localización y selección de GPC están basados en la API de Xindice y siguen los criterios que fueron indicados por los clínicos del grupo de investigación. Éstos señalaron qué parámetros eran los comúnmente utilizados para realizar la selección de la/s GPC apropiada/s a un paciente determinado.

Para terminar, respecto a la consulta de la guía clínica, una de las ventajas del servicio es que no sólo se permite la consulta de la guía completa sino también el acceso a elementos específicos de la guía, sin tener que manejar el documento completo, de manera que se facilita la localización del elemento que el facultativo esté buscando en un momento concreto.

3.2. Servicio para la evaluación de guías

El servicio básico para evaluación de guías facilita, por un lado, responder al test proporcionado por el Instrumento AGREE y por otro generar y gestionar documentos XML que reflejen las respuestas a dicho test.

Las guías estarán en formato XML y almacenadas en XIndice, de manera que este servicio se apoya en las prestaciones ofrecidas por el anteriormente presentado. Para facilitar la evaluación de una guía se accede al campo, o los campos, de la guía al que se refiere el test de forma automática y se devuelve el valor de dichos campos. Es de destacar que varias de las preguntas del test se refieren a información que no aparece reflejada en el modelo EON, por ello ha sido necesario extenderlo. Ya se ha señalado anteriormente que esta posibilidad era una de las grandes ventajas que proporciona EON.

Las puntuaciones de cada cuestión del test se van guardando en un documento XML, que también se almacenará en XIndice, y que será conforme a un esquema XML que se ha desarrollado en el proyecto. Esto permitirá la posterior gestión de estas respuestas permitiendo tareas como la elaboración de estadísticas sobre los resultados obtenidos por la guía, la visualización de resultados, la clasificación de guías según su calidad basada en los criterios de AGREE, etc…

4. Discusión

En este trabajo se realiza una revisión de algunos conceptos fundamentales relacionados con las GPC. Se introduce el concepto de GPC, la importancia de su uso desde el punto de vista clínico y los avances derivados de una gestión computerizada de las mismas. Dichos avances tendrán un impacto clínico relevante si existe una profunda integración entre los sistemas de gestión de GPC y otros sistemas de la organización sanitaria, que permita la explotación adecuada del conocimiento clínico global almacenado en el conjunto de la organización.

El trabajo aquí presentado está centrado en dos servicios muy básicos, aunque fundamentales, sin embargo la metodología seguida es extensible a otros servicios más complejos y supone el punto de partida para lograr una integración adecuada de los componentes relacionados con la gestión y explotación de GPC.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia con cargo al proyecto TIN2006-15460-C04-03.

Referencias

[1] García M (Coordinador) y otros. Guías de práctica Clínica en la Asistencia Médica Diaria. Universidad de Málaga, 2003 (ISBN: 8497470044)

[2] Peleg M, Keren S, Denekamp Y. Mapping computerized clinical guidelines to electronic medical records: Knowledge-data ontological mapper (KDOM). *Journal of Biomedical Informatics* 41, 2008, pp 180–201 (ISSN: 1532-0464)

[3] de Clercqa P.A., Blomb J.A., Korstenb H.H.M, Hasman A. Approaches for creating computer-interpretable guidelines that facilitate decision support. *Artificial Intelligence in Medicine*, 2004, 31, pp 1-27 (ISSN: 0933-3657)

[4] Tu S.W. The EON Guideline Model. Abril de 2006. Recurso electrónico disponible en: http://www.smi.stanford.edu/projects/eon/index.html (Consultada: Junio 2008)

[5] Evaluación de guías de práctica clínica. Instrumento AGREE. Colaboración AGREE. Septiembre de 2001. Recurso electrónico disponible en: http://www.agreecollaboration.org/pdf/es.pdf (Consultada: Junio 2008)

[6] CEN /TC 251. EN 12967-1, "Health Informatics - Service Architecture - Part 1: Enterprise viewpoint" 2007.

[7] CEN /TC 251. EN 12967-2, "Health Informatics - Service Architecture - Part 2: Information viewpoint" 2007.

[8] CEN /TC 251. EN 12967-3, "Health Informatics - Service Architecture - Part 3: Computational viewpoint" 2005.

[9] UIT-T.Sector de Normalización de las telecomunicaciones de la UIT, "SERIE X: REDES DE DATOS Y COMUNICACIÓN ENTRE SISTEMAS ABIERTOS. Tecnología de la información – Procesamiento distribuido abierto: X.901 Modelo de referencia: Visión de conjunto," 1997.

[10] UIT-T.Sector de Normalización de las telecomunicaciones de la UIT, "SERIE X: REDES DE DATOS Y COMUNICACIÓN ENTRE SISTEMAS ABIERTOS. Tecnología de la información – Procesamiento distribuido abierto: X.902. Modelo de referencia: Fundamentos," 1995.

[11] Román I., Roa L.M, Madinabeitia G, Millan A. Introducing Guideline Management in the Healthcare Information System Architecture. Medical and Care Compunetics 4. Editor: L.Bos et al. IOS Pres, 2007. pp 117-124 (ISBN: 978-158603-751-2).

[12] Página del proyecto Xindice, del grupo apache: http://xml.apache.org/xindice/ (Consultada Junio 2008)

[13] Recomendación del W3C. XML Path Language (XPath) Version 1.0, 1999. Disponible en: http://www.w3.org/TR/xpath (Consultada Junio 2008)

Desarrollo de un clasificador de tumores cerebrales

J.M. Mateos-Pérez[1], I. Vidal-Migallón[1], J. Guzmán de Villoria[2], M. Desco[1]

[1] Laboratorio de Imagen Médica, Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[2]Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Resumen

La clasificación y gradación de tumores cerebrales es un paso fundamental para aplicar el tratamiento óptimo en cada caso. Gracias a la imagen por resonancia magnética, este proceso puede realizarse empleando información recogida directamente sobre la propia imagen, además de los datos obtenidos mediante técnicas complementarias. Estas distintas técnicas arrojan resultados divergentes en la literatura científica. El objetivo de este trabajo es realizar un clasificador óptimo para intentar identificar aquellas variables que permiten realizar mejor la discriminación de distintos tipos de tumores. Se presentan resultados preliminares empleando un clasificador basado en una regresión logística y otro basado en algoritmos genéticos.

1. Introducción

Los gliomas y las metástasis son los tumores cerebrales más frecuentes (de un 45% a un 50% en el primer caso, del 30% al 35% en el segundo [1]). La diferenciación exacta y la gradación de tumores cerebrales malignos son esenciales para un tratamiento eficaz y para mejorar el pronóstico. Existen múltiples estudios que analizan las mejores técnicas para efectuar esta clasificación utilizando imágenes de resonancia magnética. Principalmente se establece una división entre:

1. Clasificar utilizando datos de la propia imagen: sangrado, necrosis, edemas, neovascularización, heterogeneidad, definición de bordes, etc [2].
2. Clasificar empleando datos obtenidos mediante estudios de difusión, perfusión, espectroscopía o una combinación de varias de las técnicas anteriores [1, 3-5].

En el primer caso, las variables son cualitativas y se establecen mediante observación directa de la imagen. En el estudio citado [2], por ejemplo, la presencia o no de edema se evaluó como baja (0), moderada (1), severa (2), y el sangrado como no (0), ambiguo (1), sí (2). En base a estos parámetros es posible realizar una clasificación de los tumores. Sin embargo, algunos estudios afirman que esta técnica puede ser a veces insuficiente para diferenciar y gradar eficazmente tumores cerebrales malignos, porque las partes resaltadas mediante contraste pueden no siempre reflejar la parte más agresiva de un tumor [6], al no proporcionar información cuantitativa sobre la microvasculatura. Este resaltado de la imagen puede ocurrir principalmente a causa de la disrupción de la barrera hematoencefálica más que por la proliferación vascular tumoral [7].

La imagen por difusión (DWI, *diffusion-weighted imaging*) puede ayudar a modelar las características del tumor evaluando la diferencia en el movimiento molecular dependiente de la temperatura (movimiento browniano) de las moléculas de agua entre tejidos normales y tumorales. Este movimiento molecular del agua en el tejido tumoral puede cambiar como resultado de alteraciones estructurales causadas por destrucción de la arquitectura neuronal, de incremento en el número de células tumorales, que causa una minimización del espacio intersticial, y de edema angiogénico. El cambio en los coeficientes de difusión aparentes (ADC, *apparent diffusion coefficients*) mide la suma de la interacción entre estos factores y puede variar como resultado de la heterogeneidad del tumor, de la progresión de éste o de su tratamiento.

La perfusión por resonancia magnética se basa en la inyección de un contraste (generalmente con gadolinio) durante la adquisición de una secuencia de imágenes. La secuencia registra el paso del contraste a través del parénquima cerebral y permite estudiar la evolución de cada curva de concentración de contraste con el tiempo de forma que se puede cuantificar qué cantidad de sangre ha pasado por una determinada región, cuánto tiempo ha tardado en pasar y el flujo total. La relación en el valor medido de volumen sanguíneo cerebral (CBV, *cerebral blood volume*) entre la sustancia blanca sana y el tejido tumoral proporciona una medida de la agresividad del tumor [9]. También puede ofrecer información acerca de los nuevos vasos formados dentro del tumor, aunque no del proceso de formación de los mismos, puesto que los mapas de CBV sólo son sensibles a la parte perfundida de la formación capilar y miden únicamente los capilares funcionales.

La espectroscopía de protón in vivo permite detectar varias sustancias químicas (metabolitos) en función de su frecuencia de resonancia. Es ampliamente utilizada en el diagnóstico de tumores, ya que permite clasificar el grado tumoral en función de la relación de concentraciones de éstos.

La clasificación de los distintos tumores mediante estas diferentes técnicas proporciona distintos resultados en la literatura científica. Mientras algunos artículos aseguran que la información obtenida directamente de la imagen es suficiente para una separación de los distintos grados [2, 3], otros afirman que es necesaria más información (perfusión, difusión, espectroscopía) [4, 9].

Los algoritmos genéticos son una de las técnicas que pueden emplearse para implementar estos clasificadores. Esta técnica es una optimización de la búsqueda ciega de soluciones que adapta la teoría de la evolución.

Así, partiendo de una población que contiene una cierta diversidad de soluciones iniciales posibles y aplicando los mecanismos de selección de los mejor adaptados al problema, las soluciones menos acertadas para el problema irán muriendo sin haberse reproducido, mientras las más adecuadas se reproducen y se introducen soluciones nuevas mediante el mecanismo de la mutación. Este último mecanismo es, además, esencial para evitar una convergencia prematura en esta clase de técnicas de búsqueda [10].

Esta aproximación se ha explorado en la extracción de características [9,10] y en el diagnóstico de tumores [11].

En este trabajo se ha examinado, junto con clasificadores más tradicionales, la opción de emplear aquellos basados en algoritmos genéticos para la clasificación de tumores según su agresividad.

2. Material y métodos

2.1. Datos obtenidos

Se tienen datos recopilados de 135 pacientes con algún tipo de tumor cerebral. Los estudios han sido diagnosticados previamente por un radiólogo. La clasificación de los distintos casos puede realizarse atendiendo a varios criterios, fundamentalmente a la gradación de su agresividad. Existen dos escalas fundamentales:

- Grado:
    - Alto.
    - Bajo.
- Grado (entendido según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud):
    - Grado 1.
    - Grado 2.
    - Grado 3.
    - Grado 4.

El grado bajo engloba a los grados 1 y 2 de la OMS, y el grado alto engloba los grados 3 y 4. Ésta será la división principal que utilizaremos, al ser la más importante desde el punto de vista clínico.

Además, no todos los tumores tienen las mismas dificultades en su clasificación. Los meningiomas, por ejemplo, son tumores extraaxiales que son fácilmente identificables por un radiólogo. La importancia de la clasificación en el problema presentado radica en distinguir entre tumores intraaxiales de alto y bajo grado.

Se pretende clasificar los distintos tipos de tumores extraaxiales atendiendo a la clasificación de alto o bajo grado, empleando dos conjuntos distintos de variables: por una parte, aquéllas extraídas de la imagen y, por otra, aquéllas obtenidas de estudios de perfusión, difusión y espectroscopía. La condición de situación intraaxial se encuentra codificada en una de las variables, de acuerdo al criterio del radiólogo que realizó el informe correspondiente.

De las variables que podrían utilizarse para la realización de un clasificador, existen por una parte variables cualitativas que simplemente informan sobre la ocurrencia o no de una condición, se leen directamente de la imagen y toman un valor de 1 ó 0 Estas variables son:

- Captación.
- Necrosis.
- Neovascularización.
- Sangrado.
- Calcificaciones.
- Edema.

El otro conjunto de variables se compone de aquéllas cuantitativas, que corresponden a los valores extraídos de los estudios de perfusión, difusión o espectroscopía. En este estudio se emplearán las siguientes:

- Cho/Cr (ratio colina/creatina).
- Naa/Cr (ratio N-acetilaspartato/creatina).
- ADCs normalizados.
- $\frac{rCBV_{tumor}}{rCBV_{tejido_sano}}$

Dado que se pretende distinguir el grado de los tumores intraaxiales, se realizó una primera selección para tratar únicamente estos casos. De los 113 casos resultantes, se vio que:

- Los 113 tienen medidas todas las variables relativas a datos extraídos de la imagen.
- Únicamente 63 tienen todas las demás variables medidas.

2.2. Desarrollo del clasificador clásico

Para la elaboración de los clasificadores, todos los datos fueron tabulados y convenientemente etiquetados en el paquete de estadística SPSS v.13. Se realizó un análisis previo de los datos y se comprobó que los sucesos no son equiprobables: los tumores de bajo grado aparecen el 21,2% en la muestra utilizada.

Se estudió el desarrollo de dos tipos de clasificadores diferentes para resolver el problema. Por una parte, se utilizó un clasificador lineal de Fisher, y por otra, se empleó una regresión logística, resultando en un clasificador modelado mediante la siguiente ecuación matemática

$$Y = \frac{1}{1+e^{-(B_0+B_1X)}}$$

Para realizar el clasificador utilizando las variables que codificaban los datos de la imagen se utilizaron los 113 casos originales para generar el clasificador y 21 casos adicionales obtenidos posteriormente por el servicio de radiología, que tenían medida los datos extraídos de la imagen, para la prueba posterior. Para los datos provenientes de estudios adicionales, dado que sólo se disponía originalmente de 63 casos que registraban todas las variables necesarias, hubo que emplear 48 casos para generar el clasificador y 15 para realizar pruebas.

Se realizó en SPSS una regresión binaria logística con el objetivo de obtener un clasificador para la variable codificadora del grado. El proceso se ejecutó en dos ocasiones, una para cada conjunto de variables de clasificación. El algoritmo empleado utilizó una lógica de inclusión de variables por pasos, con p = 0.05 para la inclusión y p = 0.1 para la exclusión, y un intervalo de confianza en el resultado del 95%. Se obtuvo una regresión de acuerdo a la siguiente ecuación para los datos de imagen:

$$P(tumor = alto) = \frac{1}{1+e^{-(-1{,}522+2{,}588*CAPTACION+1{,}79*NECROSIS)}}$$

Para los datos de estudios adicionales:

$$P(tumor = alto) = \frac{1}{1+e^{-(-1{,}855+0{,}982*rCBV)}}$$

Se procedió de forma análoga para generar un clasificador de Fisher. Las variables fueron introducidas en SPSS para generar un discriminante de Fisher, con un método de entrada de variables por pasos, utilizando la lambda de Wilks como método de entrada y empleando unos valores del estadístico F de 3.84 para la inclusión de la variable y de 2.71 para la extracción. El clasificador de Fisher proporciona dos funciones lineales cuyos valores de salida se comparan: aquélla que obtiene el mayor valor es la que clasifica la clase dada. Para los datos de la imagen, las funciones quedan de la siguiente forma:

$$Grado\,bajo = 0{,}361*NECROSIS + 4{,}732*CAPTACION - 2{,}474$$
$$Grado\,alto = 2{,}949*NECROSIS + 11{,}343*CAPTACION - 6{,}928$$

Para los valores de estudios adicionales:

$$Grado\,bajo = 13*ADC + 0{,}204*rCBV - 11{,}672$$
$$Grado\,alto = 9{,}96*ADC + 0{,}509*rCBV - 7{,}503$$

2.3. Clasificador basado en algoritmos genéticos

Se modeló el proceso evolutivo de una población de discriminantes lineales con los que, posteriormente, se elaboró un clasificador.

Tras realizar diversas pruebas con poblaciones de entre 100 y 10000 individuos, se decidió fijar una población constante de 1000, por proporcionar este número una variedad inicial suficiente para obtener resultados preliminares satisfactorios sin ralentizar el sistema. Así se consideró adecuado que, en cada generación, los individuos muriesen, con lo que las características de un cromosoma que no consiguiese reproducirse muriesen con él.

Los cromosomas que constituían la población eran funciones discriminantes que clasificarían, con mayor o menor acierto, los tumores como de grado alto (2) o bajo (1). Estos cromosomas estaban formados por coeficientes análogos a los que se obtendrían del clasificador lineal, y que definían la relevancia de cada una de las variables independientes para la clasificación de la agresividad de los tumores. Así, cada coeficiente era un gen que ocupaba un lugar específico dentro del cromosoma. Además, el número de genes debía ser constante: las mutaciones no aumentaban el número de genes de un cromosoma.

Los mecanismos implementados fueron la reproducción sexual (ver la Tabla 1 para un ejemplo) y la mutación. Para cada discriminante hijo, se aplicó una probabilidad de mutación muy alta (0,1, si bien aún por debajo de la que se ha llegado a recomendar en la literatura [10]) con el objetivo de introducir una mayor variedad genética que redujese la tendencia a una convergencia prematura.

Progenitor 1			
Gen 1	Gen 2	Gen 3	Gen 4
4,67432	0,84321	0,68111	-6,7801
Progenitor 2			
Gen 1	Gen 2	Gen 3	Gen 4
5,23420	-20,3941	10,8347	-0,34234
Hijo			
Gen 1	Gen 2	Gen 3	Gen 4
4,67432	-20,3941	0,68111	-0,34234

Tabla 1. *Ejemplo de reproducción sexual de dos discriminantes lineales.*

Por otro lado, la medida de la adecuación de cada individuo se realizó mediante la clasificación de los 113 casos originales, descritos anteriormente, y la comparación del resultado de la clasificación con el grado observado de cada uno. Así, al inicio de cada generación se tenía una matriz de resultados obtenida de aplicar cada algoritmo –un vector de N coeficientes (donde N es el número de características consideradas), además de la constante del discriminante lineal- a la matriz de datos de las muestras.

La adecuación se obtuvo como un porcentaje de aciertos sobre número total de casos y a cada individuo se le asignó una probabilidad de reproducción en función de su porcentaje de aciertos.

3. Resultados

3.1. Clasificador clásico

Para comprobar la eficacia de los clasificadores se programaron en IDL y se introdujeron los datos relativos a captación y necrosis para cada tumor analizado. El resultado de la ejecución de los clasificadores obtenidos para los datos obtenidos de la imagen se puede ver en la Tabla 2:

	Tumores grado alto (bien/total)	Tumores grado bajo (bien/total)
Regresión logística	19/19	1/2
Fisher	19/19	1/2

Tabla 2. *Clasificación de tumores empleando datos de imagen.*

	Tumores grado alto (bien/total)	Tumores grado bajo (bien/total)
Regresión logística	9/10	5/5
Fisher	8/10	5/5

Tabla 3. *Clasificación de tumores empleando datos adicionales.*

3.2. Clasificador basado en algoritmos genéticos

Para el clasificador basado en algoritmos genéticos, se realizaron pruebas con seis características (captación, necrosis, sangrado, calcificación, neovascularización, relativas a la imagen, y ADC normalizado) y con tres (captación, necrosis y sangrado). Se realizaron distintas pruebas variando la probabilidad de mutación y el número de generaciones.

La Tabla 4 muestra dos resultados para dos conjuntos de opciones distintos:

A: 1000 individuos de 7 genes (correspondientes a 6 características), con una probabilidad inicial de mutar de 0,01 a lo largo de 3000 generaciones.

B: 1000 individuos de cuatro genes (correspondientes a las tres características más significativas según las pruebas con seis); probabilidad inicial de mutar de 0,1 a lo largo de 200 generaciones.

En la Figura 1 puede observarse la evolución durante el entrenamiento de los algoritmos genéticos.

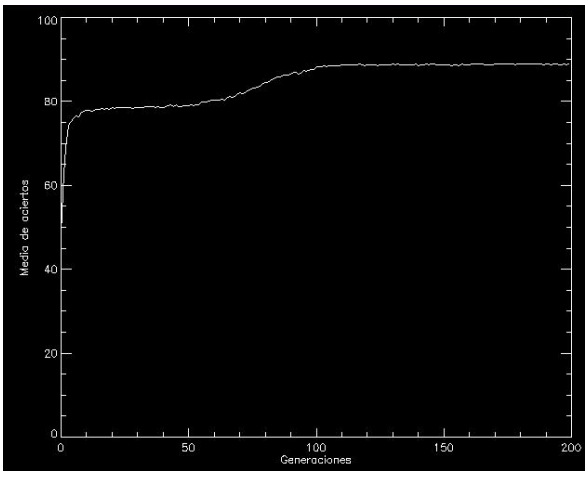


Figura 1. *Evolución en 200 generaciones, población constante de 1000 cromosomas y probabilidad de mutación de 0,1.*

	Tumores grado alto (bien/total)	Tumores grado bajo (bien/total)
Conjunto A	12/14	3/6
Conjunto B	14/14	4/6

Tabla 4. *Clasificación de tumores empleando algoritmos genéticos.*

4. Discusión y conclusiones

En cualquier caso, a la vista de los resultados obtenidos con 3 características de imagen y con 6 características -una de ellas de difusión-, se puede concluir que es posible realizar una adecuada gradación del tumor, independientemente del tipo de clasificador que se utilice, con los datos que se obtienen de la imagen, sin estudios adicionales. Este es un resultado llamativo, a luz de los innumerables métodos de clasificación basados en imagen que se están proponiendo en la literatura.

Referencias

[1] Bulakbasi, N., et al., The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. J Comput Assist Tomogr, 2004. 28(6): p. 735-46.

[2] Dean, B.L., et al., Gliomas: classification with MR imaging. Radiology, 1990. 174(2): p. 411-5.

[3] Asari, S., et al., Assessment of the pathological grade of astrocytic gliomas using an MRI score. Neuroradiology, 1994. 36(4): p. 308-10.

[4] Law, M., et al., Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. 24(10): p. 1989-98.

[5] Stadnik, T.W., et al., Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral masses: comparison with conventional MR imaging and histologic findings. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. 22(5): p. 969-76.

[6] Knopp, E.A., et al., Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. Radiology, 1999. 211(3): p. 791-8.

[7] Schwartz, R.B., Neuroradiology of brain tumors. Neurol Clin, 1995. 13(4): p. 723-56.

[8] Aronen, H.J., et al., Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. Radiology, 1994. 191(1): p. 41-51.

[9] Ciesielski, V. y D. Mawhinney. Prevention of early convergence in genetic programming byreplacement of similar programs. in Proceedings of the 2002 Congress on Evolutionary Computation. 2002: IEEE.

[10] Tsang, C. H. et al., Genetic-fuzzy rule mining approach and evaluation of feature selection techniques for anomaly intrusion detection PR(40), Nº9. Septiembre 2007, pp 2373-2391.

[11] Guo, H. y Nandi, A.K., Breast cancer diagnosis using genetic programming generated feature, PR(39), No. 5, May 2006, pp. 980-987.

Historia de Salud Electrónica, un caso práctico: Integración del laboratorio Inmunología del Hospital Universitario Son Dureta

A. J. Escudero Masa[1], I. Riutort Ozcáriz[1], P. Ferriol Monserrat[1], M. Prats Amador[1], J.C. Amer Oliver[1], L. Lapresa Rodríguez-Contreras[2], S.Ramis Oliver[3],

[1] Fundació IBIT, Palma de Mallorca, Baleares, España, {aescudero, iriutort, pferriol, mprats, jamer}@ibit.org

[2] IB-Salut, Palma de Mallorca, Baleares, España, {llapresa}@ibsalut.caib.es

[3] Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Baleares, España, {sramis}@hsd.es

Resumen

En el presente documento se describe la integración realizada entre el laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario de Son Dureta, y dos repositorios, uno para el hospital de Son Dureta y otro corporativo para el sistema público de salud balear, en el que se almacenan todas las peticiones/resultados de los diferentes laboratorios que componen el sistema sanitario autonómico.

Además se toma constancia de la importancia de este sistema de almacenamiento electrónico, el cuál posibilita que no solo los datos clínicos de las peticiones/resultados de las distintas pruebas que se realizan en un laboratorio queden almacenados si no que también almacenan información de otros sistemas, manteniendo la información unificada.

Finalmente se pretende destacar la importancia de homogeneizar en un estándar corporativo los datos de diferentes fuentes/laboratorios, para evitar incongruencias en la información, debidas a la heterogeneidad inherente de las aplicaciones que proveen dichos datos.

1. Introducción

La historia de salud electrónica de un paciente, entendida como el conjunto de información médica que se va generando a lo largo de la vida de un ciudadano, normalmente se encuentra dispersa entre la multitud de fuentes de información que existen en los sistemas de salud autonómicos. Esta información está formada por diferentes documentos como por ejemplo informes médicos, información radiológica, pruebas realizadas, etc. y en muchos casos con formatos, físicos y lógicos, diferentes.

La informatización de los sistemas de salud, mediante aplicaciones que generen este tipo de datos, ha posibilitado que la información esté disponible en formato electrónico, no obstante por lo general no es accesible de una forma universal y unificada. Con el objeto de hacer accesible esta información en dichas condiciones, en la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares se está desarrollando el proyecto de Historia de Salud Electrónica (HSAL) del IB-Salut. Entre los objetivos concretos de este proyecto se hallan:

- Permitir el acceso tanto de los ciudadanos como de los profesionales sanitarios a la información básica, clínica y administrativa, del paciente.
- Compartir entre la atención primaria y la atención especializada una visión integral del paciente (contactos, tratamientos, etc.), facilitando la continuidad asistencial en su tratamiento.
- Permitir el acceso de los profesionales a sus aplicaciones habituales a través de un portal con paso de contexto entre las mismas. Este portal también servirá como punto de acceso a futuras aplicaciones corporativas.
- Integrar la información asistencial proveniente de las entidades concertadas.

En esta integración se pretende almacenar toda la información que generan los diferentes laboratorios de los hospitales/centros de salud del sistema público de salud de nuestra Comunidad en repositorios locales ubicados en los hospitales, así como en un repositorio central que haga posible la consulta de estos datos por todas las entidades que forman parte de la organización pública sanitaria de las islas.

Es en este escenario donde se enmarca la integración del laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario de Son Dureta (HUSD) presentada en este artículo. Ver figura 0.

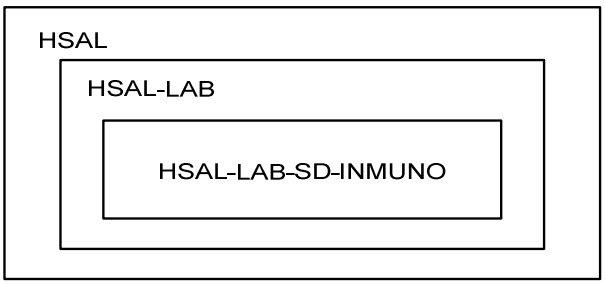


Figura 0.*Escenario Integración Laboratorio Inmunología*

Este escenario enmarca el proyecto de HSAL, el cual se compone de diferentes subproyectos para tener la historia de salud electrónica de los ciudadanos de las Islas Baleares, uno de estos subproyectos es el de Historia de Salud de laboratorios (HSAL-LAB), donde se recogerán todos los análisis realizados por los laboratorios del sistema público de salud balear, finalmente cada laboratorio tiene su integración correspondiente, en este caso práctico se recoge el proyecto de integración del

laboratorio de Inmunología de Son Dureta (HSAL-LAB-SD-INMUNO)

2. Descripción del escenario

La figura 1 esquematiza la arquitectura de comunicaciones del laboratorio de Inmunología y su integración con el repositorio central del IB-Salut.

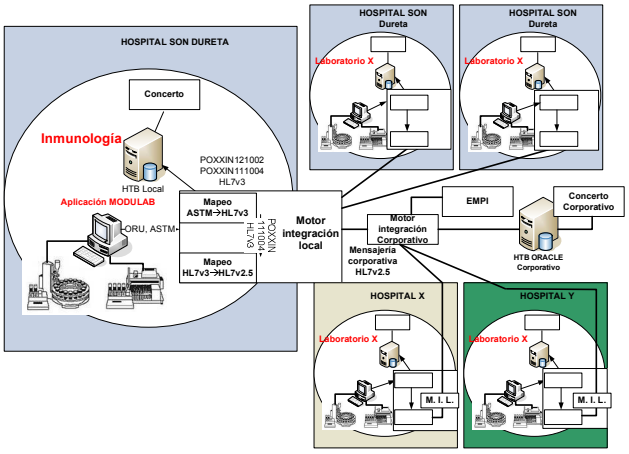


Figura 1.*Arquitectura de comunicaciones de la integración*

En esta figura, por una parte, se encuentra la aplicación propia del laboratorio de Inmunología, consistente en una aplicación informática propietaria del proveedor IZASA. [1]

Esta aplicación llamada Modulab, es un sistema de Gestión Integral de Laboratorios, la cual utiliza el estándar de mensajería ASTM E 1381-91 [2] para la comunicación de resultados, mediante mensajes ORU (Unsolicited Observation Message), y la aceptación de peticiones mediante mensajes ORM (General Order Message). Así pues, para integrar los mensajes generados por esta aplicación con el repositorio local HTB Oracle 5.1 y el repositorio central es necesario transformar estos mensajes en un formato HL7v3 ad-hoc para la integración con el repositorio local y seguidamente adecuarlo al estándar corporativo HL7v2.5 de transporte.

La comunicación interna entre los diferentes sistemas del HUSD involucrados en esta integración se realiza a través de un motor de integración a nivel local, concretamente se utiliza el Rhapsody Integration Engine de Orion Health. A nivel corporativo, para comunicar los diferentes sistemas del IB-Salut, también se utiliza un motor de integración Rhapsody.

El primer mapeo llevado a cabo en el motor de integración local, realiza la conversión de los ASTM E 1381-91 de Modulab a mensajes HL7v3 HTB Oracle 5.1 utilizados por el repositorio local de SD. Para hacer este mapeo se ha realizado un análisis y se ha resuelto toda una serie de problemáticas. Por ejemplo en el mensaje ORU (mensaje de resultados), segmento O (Test Order Record), campo 5 (Universal Test ID), se indicaban de forma distinta, orden, título o perfil, además sin un identificador que permitiera relacionarlas con los segmentos R (Request Information Record), que viajaban en el mismo mensaje, estos proporcionaban los resultados de dicha orden, título o perfil.

Una vez realizado el análisis de la mensajería se justificó qué tratamiento se le tenía que dar a la información contenida en la mensajería ASTM para ser incluida mediante un mapeo en la mensajería HL7v3. Paralelamente se estableció una serie de recomendaciones para su posterior portabilidad al estándar corporativo HL7v2.5 de transporte, utilizado en las comunicaciones entre hospitales/laboratorios del sistema público de salud balear.

El mensaje HL7v3 al cual se mapea la información desde el mensaje de resultados ASTM, para la comunicación de resultados al repositorio HTB local de Son Dureta fue un POXX_MT111000HT01 [3] ad-hoc, este no se encuentra disponible en ningún ballot de HL7v3 puesto que es una solución a medida hecha por Oracle. Este mensaje está compuesto por tres capas, cuyo modelo está basado en el estándar HL7v3 y que cualquier mensaje basado en este protocolo debe cumplir:

- MCCI_MT000100HT02.Message
- MCAI_MT000001HT02.ControlActEvent
- POXX_MT111000HT01.SpecimenObservationEvent

El segundo mapeo diseñado, realiza la conversión de HL7v3 HTB Oracle 5.1 al estándar HL7v2.5 corporativo de transporte, de forma que se homogeneizarán los datos que son transportados hacia el HTB Oracle 5.3 central.

La utilización del estándar corporativo permite a todos los hospitales trabajar con un estándar sencillo a nivel de transporte, solucionando en gran medida la problemática de cargar excesivamente a los diferentes grupos técnicos de trabajo de las entidades/organizaciones/hospitales a la hora de definir mensajes. Otro de los motivos es que no todos los hospitales/laboratorios tienen las mismas especificaciones al realizar su integración específica, puesto que cada laboratorio utiliza aplicaciones y proveedores diferentes.

Así pues, se valoró que la complejidad que aportaba HL7v3 en el transporte de los datos no era necesaria y la opción escogida, la utilización de mensajería HL7v2.5 (cadenas de caracteres ASCII), se consideró del todo suficiente.

Finalmente al llegar al nodo central o corporativo se realiza un tercer mapeo de HL7v2.5 a HL7v3, en la ruta que va del motor de integración corporativo al HTB Oracle corporativo, dado que HTB Oracle utiliza los mensajes en HL7v3 ad-hoc.

La integración del laboratorio de Inmunología está enmarcada en la etapa inicial del proyecto HSE del IB-Salut, así mismo también se pretende integrar más laboratorios tanto del propio HUSD como otros del IB-Salut. En la figura 2, se observan los laboratorios que participan en esta etapa inicial de HSE.

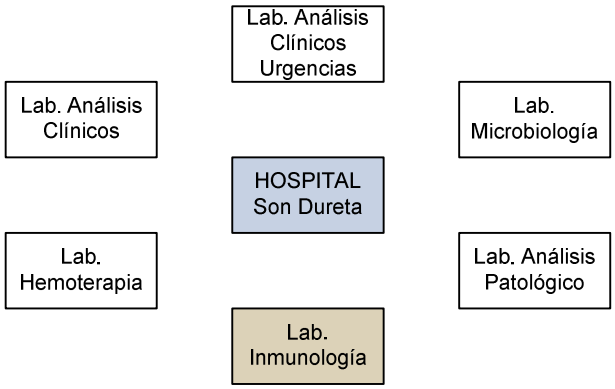


Figura 2.*Laboratorios que participan en el piloto de HSAL del IB-Salut*

3. Definición de la mensajería

Actualmente, para homogeneizar la intercomunicación en la capa de transporte de los diferentes sistemas de información del IB-Salut, se dispone de un estándar de mensajería corporativo [4] ya utilizado en otras integraciones [5]. En la integración descrita previamente en este artículo, se ha definido una serie de mensajes relacionados con las peticiones/resultados de laboratorio que han sido incluidos en dicho estándar corporativo.

Los mensajes propuestos fueron elegidos después de un análisis detallado de mensajería proveniente de diferentes laboratorios/hospitales, concretamente las fuentes estudiadas fueron, del Hospital Son Llàtzer, los laboratorios de: Anatomía Patológica, Hematología y la Unidad de Microbiología y, del Hospital de Son Dureta, los laboratorios de: Anatomía Patológica, Microbiología, Inmunología, Análisis Clínico y Hematología. El conjunto de mensajes analizados incluía tanto mensajería ASTM como HL7v2.3.1.

Se optó por utilizar el estándar HL7v2.5, tanto por su sencillez, frente a las estructuras XML de la versión HL7v3, como por satisfacer plenamente las necesidades de comunicación de los diferentes laboratorios.

Los mensajes seleccionados después del análisis previo fueron los siguientes:

El mensaje OML Laboratory Order Message (Tabla 1), utilizado para la comunicación de peticiones de laboratorio, ya que dispone de funciones específicas para notificar información relativa a especímenes y contenedores, que no se puede notificar con un mensaje ORM ordinario utilizado en versiones HL7v2.X [6], anteriores a las HL7v2.5 [7]. Si bien se plantea una estructura reducida del mismo ajustada a las necesidades actuales. Este mensaje es generado con motivo de, una nueva petición, cancelación, o actualización.

Dentro de los sistemas del IB-Salut, este mensaje es utilizado por ejemplo para el envío de peticiones de laboratorio de los diferentes hospitales hacia el repositorio de información sanitaria corporativo (HTB Corporativo), mediante el Motor de integración Corporativo. El mensaje contendrá toda la información relativa a dicha petición, así como el origen y destino.

OML^O21	Laboratory Order Message
MSH	Message Header
PID	Patient Identification
[PV1]	Patient Visit
{	
ORC	Common Order
{	
OBR	Observation Request
[{NTE}]	Notes and Comments
[{DG1}]	Diagnosis
}	
}	

Tabla 1. *Laboratory Order Message*

El mensaje OUL Unsolicited Laboratory Observation Message (Tabla 2) es usado para la comunicación de resultados de laboratorio, ya que al igual que el OML dispone de funciones específicas para notificar información relativa a especimenes y contenedores, que no se puede notificar con un mensaje ORU ordinario (utilizado en versiones anteriores HL7v2.X) [7]. También se ha optado por utilizar una estructura reducida del mismo ajustada a las actuales necesidades de transporte del IB-Salut. (El mensaje es generado, por lo general, automáticamente en el momento que se obtienen los resultados de una analítica, solicitada previamente). Dentro de los sistemas del IB-Salut, este mensaje será utilizado por ejemplo para el envío de resultados de laboratorio de los diferentes hospitales hacía el HTB Corporativo, a través del Motor de Integración Corporativo, conteniendo, además de toda la información relativa a los resultados, su origen y destino.

OUL^R21	Unsolicited Laboratory Observation Message
MSH	Message Header
PID	Patient Identification
[PV1]	Patient Visit
{	
ORC	Common Order
{	
OBR	Observation Request
[{NTE}]	Notes and Comments
[{DG1}]	Diagnosis
}	
}	

Tabla 2. *Unsolicited Laboratory Observation Message*

Finalmente, el mensaje ACK General Acknowledgment (Tabla 3) es utilizado para informar al emisor sobre la recepción del mensaje OML u OUL.

ACK	General Acknowledgment
MSH	Message Header
MSA	Message Acknowledgment Segment
[ERR]	Error Segment

Tabla 3. *General Acknowledgment*

4. Rutas motor de integración local para el laboratorio de Inmunología

Como se ha comentado anteriormente, la intercomunicación de los sistemas involucrados se ha realizado a través del motor de integración. Así, sobre el motor de integración local de HUSD se han creado las rutas que se describen en este apartado.

4.1. Ruta laboratorio Inmunología

En la figura 3 se puede observar la ruta encargada de adecuar la información de Modulab para su posterior mapeo y envío. La aplicación Modulab almacena los mensajes en un directorio por ftp, *Dir-In-Modulab*, como un archivo histórico, el cual sufre un proceso de De-batching, consistente en fragmentar la información en los diferentes mensajes resultado. A continuación, se le realiza un procesado llamado *checking data in message*, que consiste en comprobar que el mensaje está conformado de forma correcta. Finalmente, si los mensajes tienen un formato incorrecto se guardan en unos directorios determinados y si no, son enviados a la siguiente ruta (ver figura 4).

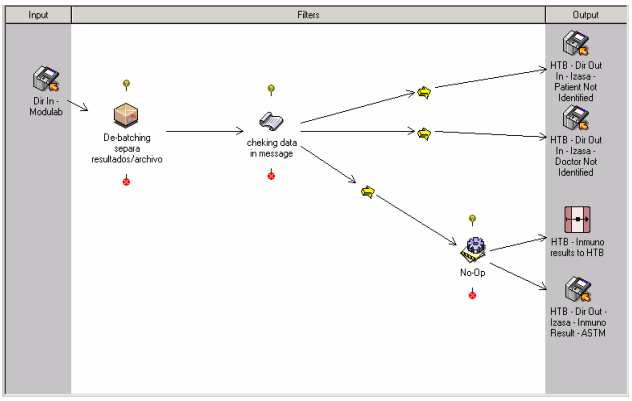


Figura 3.*Ruta laboratorio Inmunología*

4.2. Ruta mapeo laboratorio Inmunología

En la figura 4 se muestra la ruta encargada del mapeo y envío de los mensajes. En esta ruta se inserta al mensaje un número de secuencia incremental al último añadido en la base de datos HTB Oracle, *inserting db sequence*, el mapeo Inmuno-ASTM a HL7v3, que como se ha comentado anteriormente consiste en pasar de un formato de mensaje ASTM E 1381-91 a HL7v3 HTB Oracle 5.1 y finalmente el resultado se guarda en un directorio y se envía mediante TCP al HTB de HUSD. Además todos estos mensajes como anteriormente se ha comentado se mapean a la versión corporativa HL7v2.5 y se reenvía del motor de integración local al corporativo donde se vuelve a mapear esta vez para el HTB corporativo.

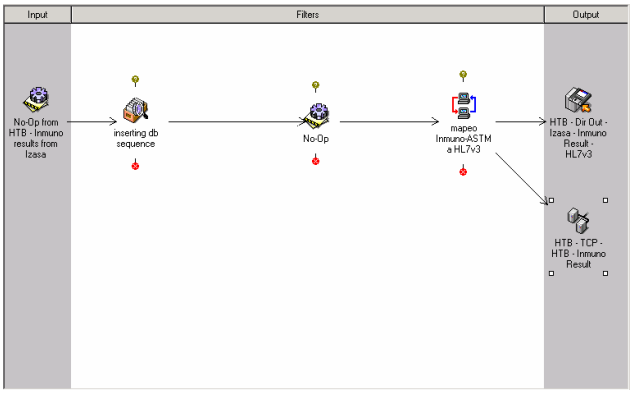


Figura 4.*Ruta mapeo Inmunología*

Agradecimientos

Los autores dan las gracias al Hospital Universitario Son Dureta, a la Oficina de Tecnologías de la Información y Comunicaciones, al igual que al IB-Salut.

Referencias

[1] "Sistema de Gestión Integral Modulab", Página web http://www.izasa.es/corp/modulab.asp Último acceso: marzo/2008

[2] ASTM Communication protocol. ASTM Modulab Host Interface (version 1.01) marzo/2008

[3] S. Ramis Oliver, P. M. Hurtado Garí, F. Tous Llull, P. Ferriol Montserrat. Proyecto de integración de sistemas de información sanitaria mediante un motor de integración y el estándar HL7. ***XXIV Congreso Anual de Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2006), pp 257-260 (ISBN: 84-9769-160-1)***

[4] Estándar corporativo IB-Salut HL7v2.5. Fundació IBIT marzo/2008

[5] Ferriol P., Amer J. C., Tous F., Oliver J, Ramis S. Integración de sistemas de información sanitaria con un sistema de identificación única de pacientes. ***XXIV Congreso Anual de Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2006), pp 253-256 (ISBN: 84-9769-160-1)***

[6] "HL7 - Health Level Seven", Página web http://www.hl7.org/Library/standards.cfm Último acceso: marzo/2008

[7] HL7 Messaging Standard Version 2.5. An Application Protocol for Electronic Data Exchange in Healthcare Enviroments, ANSI/HL7 V2.5-2003. June 26, 2003

Clasificación de niños con síndrome de Noonan mediante análisis morfométrico facial 2D: un estudio preliminar

C. Chavarrías[1], A. Sisniega[1], A. Rodríguez-Ruano[1], V. García-Vázquez[1], J. J. Vaquero[1], S. Reig[1], B. Ezquieta[2], A. Carcavilla[3], M. Desco[1]

[1] Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, desco@hggm.es

[2] Servicio de Bioquímica, Laboratorio Diagnostico Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[3] Servicio de Pedriatría, Hospital Sureste de Madrid, Arganda del Rey, Madrid, España

Resumen

El síndrome de Noonan es una enfermedad congénita que provoca el desarrollo morfológico anómalo de diversas partes del cuerpo. La forma habitual de diagnóstico es el análisis genético. Para evitarlo, en los últimos años, se han propuesto técnicas de análisis morfométrico del rostro, en dos o tres dimensiones. En este trabajo se desarrollan tres técnicas de clasificación usando medidas normalizadas tomadas por pediatras sobre fotografías 2D para estudiar su posible uso como herramienta diagnóstica. Como tratamiento previo a la clasificación, se implementaron técnicas de extracción de características y reducción de la dimensionalidad, y a continuación se estudiaron tres clasificadores diferentes: uno basado en funciones de Fisher, uno de tipo k-vecinos y otro basado en técnicas de relajación. Si bien los resultados no son concluyentes por el bajo número de casos estudiados (13 pacientes y 13 controles), las medidas que mayor información aportan para la clasificación concuerdan con los síntomas típicos del síndrome, y en todos los casos el clasificador por relajación fue el que mejor tasa de clasificación alcanzó ($p=0.22 \pm 0.272$ para una fiabilidad del 95%).

1. Introducción

El síndrome de Noonan es una enfermedad genética congénita que causa un desarrollo anormal de múltiples partes del cuerpo. Su origen se encuentra en algunas anomalías en los genes KRAS y PTPN11, y se caracteriza por una amplia gama de síntomas y características físicas que pueden variar ampliamente en rango y gravedad según los casos. Esta enfermedad, que se presenta en uno de cada 1000 a 2500 niños, fue descubierta en 1963 por Noonan y Ehmke en pacientes con estenosis valvular pulmonar, asociada a baja estatura, hipertelorismo y retardo mental moderado, entre otras alteraciones. Su principal logro fue distinguirla del síndrome de Turner, ya que en ambos casos los pacientes presentan unas membranas características en el cuello y una morfología del tórax atípica, lo cual puede dar lugar a confusión en el diagnóstico. Los síntomas característicos de la enfermedad son los siguientes:

-aspecto típico de la cara con filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) marcado

-hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos)

-nariz ancha

-micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña)

-orejas displásicas (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos), de implantación baja y rotadas

-párpados gruesos

-epicantus (dobleces adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos)

-exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo) y ptosis palpebral (párpados caídos)

Dada la diversidad tanto de los posibles síntomas como de su grado de aparición, un examen de fenotipo puede no ser concluyente, y se suele recurrir a la evaluación genética, sobre todo para descartar el síndrome de Turner.

Para automatizarlo, en la literatura se han propuesto diversas técnicas de análisis antropomórfico de imágenes tanto bidimensionales como tridimensionales [1-5] que permitirán una futura descripción más precisa de las anomalías morfológicas asociadas con la enfermedad y un futuro diagnóstico basado en imagen. Cabe destacar que la mayoría de los estudios realizados han empleado imágenes de la cara de los sujetos, puesto que muchas de las anomalías morfológicas se expresan en esta zona del cuerpo, y además se simplifica notablemente el problema. Para realizar un análisis morfométrico se toman ciertos puntos de referencia (*landmarks)* y típicamente se miden las distancias entre ellos, de modo que sea posible comparar medidas de manera estandarizada entre distintos individuos; aunque es posible medir también ángulos o ratios entre medidas. Tanto la posición de dichos marcadores como la manera de transformar y analizar dichas medidas varían de unos autores a otros.

Siguiendo esta línea de investigación basada en la morfometría, en el presente trabajo se desarrolló un clasificador para distinguir entre niños sanos y niños con síndrome de Noonan a partir de medidas de distancias tomadas en fotografías de sus caras.

Figura 1. A la izquierda uno de los niños sanos y a la derecha una niña con síndrome de Noonan.

2. Material y métodos

2.1. Datos disponibles

Los datos de que se dispone para la realización del presente trabajo son medidas tomadas sobre fotografías tanto en blanco y negro como en color de 13 niños sanos (controles) y 13 con síndrome de Noonan, como los ejemplos de la Figura 1. Todos los casos de niños con el síndrome habían sido previamente diagnosticados clínicamente, de modo que emplearemos una parte de las medidas disponibles para realizar el clasificador y el resto como muestras de validación; pero en ningún caso se emplearán los resultados de este trabajo con fines diagnósticos. La mayoría de las fotografías fueron obtenidas de Internet.

En cada fotografía se tomaron 17 puntos de referencia en la parte izquierda (en adelante denominados LX, donde X será el número del punto), 17 en la derecha (en adelante RX) y 7 puntos en el eje vertical central (en adelante SX), como se muestra en la Figura 2.

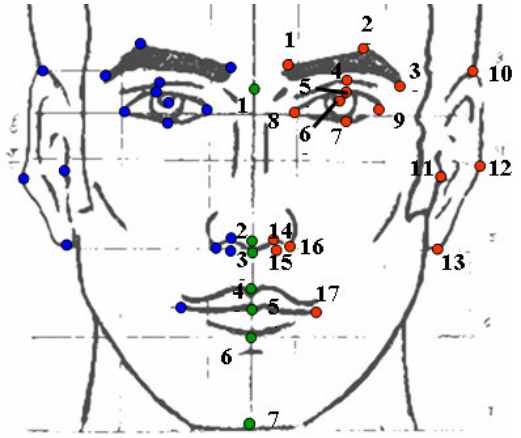


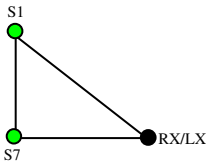
Figura 2. Puntos de referencia tomados en las fotografías.

Estos puntos fueron elegidos y colocados por una especialista en imagen y un pediatra del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Cabe destacar que algunos puntos, normalmente situados en las orejas, no podían marcarse en las fotografías porque estaban tapados por el pelo o porque la cara estaba ligeramente girada, por lo que faltan algunas medidas en varios sujetos.

2.2. Preprocesado de los datos: registro a dos puntos

Dadas las distintas posiciones en que pueden encontrarse los pacientes en el momento de tomar la fotografía y los distintos tamaños del rostro y sus partes existentes, antes del análisis de las posiciones de los puntos de referencia se requiere un preprocesado que permita obtener medidas respecto a unos ejes de referencia comunes para todos los pacientes y en la misma escala.

Para el análisis morfométrico facial, uno de los métodos más sencillos es el llamado registro a dos puntos (*two-point registration)* [6], que consiste en transformar todas las coordenadas de los puntos de referencia de tal manera que el eje X coincida con el eje vertical central de la cara y los puntos 1 y 7 de color verde (S1 y S7) de la Figura 2 sean los puntos [0,0] y [1,0] del nuevo sistema de coordenadas respectivamente. Si consideramos los triángulos formados por cada uno de los puntos con S1 y S7, sus vértices tendrán las siguientes coordenadas respecto a una esquina de la fotografía:



$$\begin{bmatrix} S1 \\ S7 \\ RX\,/\,LX \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_1, y_1 \\ x_2, y_2 \\ x_3, y_3 \end{bmatrix}$$

Restamos a los tres vectores las coordenadas del punto S1 para que éste sea el origen de nuestro nuevo sistema de coordenadas:

$$\begin{bmatrix} p_1' \\ p_2' \\ p_3' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_1 - x_1 & y_1 - y_1 \\ x_2 - x_1 & y_2 - y_1 \\ x_3 - x_1 & y_3 - y_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ x_2' & y_2' \\ x_3' & y_3' \end{bmatrix}$$

Ahora realizamos una rotación de modo que el vector que une S1 y S7 sea nuestro nuevo eje de abscisas:

$$\begin{bmatrix} p_1'' \\ p_2'' \\ p_3'' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ x_2'' & 0 \\ x_3'' & y_3'' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ x_2' & y_2' \\ x_3' & y_3' \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos\theta & -\sin\theta \\ \sin\theta & \cos\theta \end{bmatrix}$$

$$\theta = \cos^{-1}\left((\boldsymbol{x}_2' \cdot \boldsymbol{e}_1) / \left(\sqrt{\boldsymbol{x}_2' \cdot \boldsymbol{x}_2'} \sqrt{\boldsymbol{e}_1 \cdot \boldsymbol{e}_1} \right) \right)$$

siendo $\boldsymbol{x}_2' = [x_2' \quad y_2']$

$\boldsymbol{e}_1 = [1 \quad 0]^t$

Por último escalamos las coordenadas de modo que, en el nuevo sistema, una unidad sea la distancia entre S1 y S7:

$$\begin{bmatrix} p_1''' \\ p_2''' \\ p_3''' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ x_3''' & y_3''' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ \dfrac{x_3''}{x_2''} & \dfrac{y_3''}{x_2''} \end{bmatrix}$$

Así, en el nuevo sistema de coordenadas los puntos S1 y S7 son el [0,0] y [0,1] respectivamente, y el resto de los puntos están expresados con respecto a ellos.

2.3. Extracción de características y clasificación

Tras el preproceso de los datos, se disponía de un vector de características adecuado para abordar el problema de clasificación desde un punto de vista estadístico. Para esto, se utilizaron diferentes técnicas de extracción de características y reducción de dimensionalidad, asociadas a diferentes técnicas de clasificación, y seleccionadas en función de la naturaleza de los datos obtenidos tras el proceso anterior. En concreto, se realizó un análisis discriminante lineal (LDA), asociado a un clasificador basado en funciones de Fisher y dos análisis de componentes, junto con técnicas de clasificación no paramétricas, basados en la medida de distancia entre la muestra a clasificar y el subconjunto más cercano del grupo de muestras de entrenamiento.

Como paso previo al análisis discriminante, se realizó una selección de variables siguiendo un método de inclusión-exclusión por pasos. Como medida de la bondad de una variable a la hora de mejorar la separación entre grupos, se seleccionó la Lambda de Wilks.

La implementación práctica de los análisis de las componentes se llevó a cabo utilizando diferentes herramientas incluidas en el paquete de cálculo estadístico SPSS [7], así como programas desarrollados en IDL. En concreto, el método de selección de variables y el cálculo del discriminante de Fisher, se llevó a cabo usando SPSS, mientras que el proceso de clasificación usando funciones canónicas de Fisher fue implementado en IDL.

Por otra parte, además del análisis discriminante lineal, se emplearon dos técnicas diferentes de análisis de componentes, análisis de componentes principales (PCA) mediante SPSS y análisis de componentes independientes (ICA) [8], en Matlab. Entre todos los algoritmos de análisis de componentes independientes existentes en la literatura, se usó FastICA, desarrollado por Aapo Hyvarinen en 1999 [9]. En [10] se puede descargar gratuitamente un paquete Matlab que implementa el algoritmo iterativo. Antes de aplicar ICA, se suelen eliminar las posibles correlaciones entre variables, por lo que hemos utilizado los datos resultantes de aplicar PCA como entrada para ICA.

Para la clasificación de las muestras de los tres conjuntos de datos generados (selección de variables, PCA, y PCA e ICA), se implementaron dos algoritmos de clasificación distintos. Ambos son no paramétricos. Uno de ellos es de tipo k-vecinos y el segundo pertenece al grupo de métodos de relajación, y es conocido como red RCE (*Reduced Coulomb Energy*) [8, 11]. En este último, cada dato de entrenamiento tiene asociada una hiperesfera con un radio máximo tal que no contenga ningún otro dato de entrenamiento de otra clase. La clasificación se realiza en función del mayor número de regiones solapadas existentes de determinada clase para cada dato nuevo. Ambos clasificadores fueron implementados en IDL.

3. Resultados

Debido a la dificultad de la localización de algunos puntos en las imágenes de entrada, el análisis ha sido realizado sobre dos conjuntos de datos diferentes. El primero de ellos, Conjunto 1, contiene sólo aquellos puntos de referencia que han sido medidos para todos los sujetos (33 puntos). El segundo, Conjunto 2, contiene todos los puntos marcados, pese a que no se encuentren disponibles en algunos de los sujetos (41 puntos). Así, el primer conjunto constituye un espacio de características sin valores perdidos, evitando lo problemas asociados a éstos así como aquellos asociados a la escasa precisión en la medida de los mismos. Para el procesado del segundo conjunto, debido al escaso número de casos disponibles, fue necesario ajustar los valores perdidos a la media del grupo.

Se realizó el análisis de ambos conjuntos de datos debido a que los puntos perdidos se encuentran en la zona de las orejas. Como se explicó en la introducción esta zona muestra alteraciones morfológicas en pacientes con síndrome de Noonan, por lo que se espera aporten información para la diferenciación de grupos.

Para la posterior validación de los clasificadores obtenidos, se dividió de forma aleatoria el conjunto de datos en dos grupos, uno de entrenamiento y otro de prueba. De los 26 casos disponibles en algunas pruebas se emplearon 8 para validar y en otras 9 de los casos (aproximadamente un 30% para validar).

A continuación presentamos los resultados obtenidos

3.1. Inclusión-exclusión por pasos

Para la selección previa de las variables estadísticamente representativas que se usarán para clasificar los diferentes en cada uno de los dos grupos (sanos y Noonan), se realizó un proceso de inclusión-exclusión por pasos, con las siguientes características.

- *Medida de bondad*: Lambda de Wilks.
- *Criterio de inclusión*-exclusión: Estadístico F.
  - *F to enter*: 3.40.
  - *F to remove*: 2.28

Los resultados para cada caso se muestran en las tabla 1.

Conjunto Datos	***Nº de puntos representativos***	***Localización***
1 (33 puntos)	7	3 en ojos
		2 en nariz
		2 en boca
2 (41 puntos)	7	5 en ojos
		1 en oreja
		1 en boca

Tabla 1. Resultados del proceso de inclusión-exclusión

La localización de los puntos coincide con los resultados esperados a la vista de los síntomas típicos del síndrome.

3.2. Análisis de componentes

Se realizó un análisis de componentes principales usando las herramientas proporcionadas por SPSS sobre cada de los conjuntos de datos, obteniendo para cada uno una transformación del espacio de valores originales (puntos de referencia) para su representación en un sistema ortogonal n-dimensional. Los resultados están recogidos en la tabla 2.

Conjunto Datos	*Dimensión final*	*Varianza explicada*
1 (33 puntos)	9	94.4 %
2 (41 puntos)	10	95.7 %

Tabla 2. Resultados de PCA

Además de PCA, se realizó un análisis ICA, sobre los datos transformados mediante PCA.

3.3. Clasificación

Los tres métodos de clasificación implementados se aplicaron a los diferentes conjuntos de datos obtenidos, usando varios de los casos como entrenamiento (14 ó 15 casos, dependiendo de la prueba) y el resto de ellos (8 ó 9 respectivamente) como validación de los parámetros de clasificación obtenidos tras el entrenamiento. Para todos los casos se calculó su probabilidad de error en un intervalo de confianza del 95%. Las siguientes tablas muestran los resultados obtenidos en la validación.

Conj. Datos	*Fallos*	*p ± ES*
1 (33 ptos.)	4/8	0.5 ± 0.346
2 (44 ptos.)	3/9	0.67 ± 0.307

Tabla 3. Resultados del clasificador de Fisher.

Conj. Datos	*Preproceso*	*k*	*Fallos*	*p*
1 (33 ptos.)	PCA	1	2/9	0.22 ± 0.272
	PCA	3	4/9	0.44 ± 0.325
	PCA	5	4/9	0.44 ± 0.325
	PCA + ICA	1	2/9	0.22 ± 0.272
	PCA + ICA	3	4/9	0.44 ± 0.325
	PCA + ICA	5	4/9	0.44 ± 0.325
2 (41 ptos.)	PCA	1	2/8	0.25 ± 0.300
	PCA	3	3/8	0.38 ± 0.335
	PCA	5	3/8	0.38 ± 0.335
	PCA + ICA	1	2/8	0.25 ± 0.300
	PCA + ICA	3	2/8	0.25 ± 0.300
	PCA + ICA	5	3/8	0.38 ± 0.335

Tabla 4. Resultados del clasificador de k-vecinos.

Conj. Datos	*Preproceso*	*Fallos*	*p*
1 (33 ptos.)	inc-exc	2/9	0.22 ± 0.272
	PCA	2/9	0.22 ± 0.272
2 (44 ptos.)	inc-exc	2/9	0.22 ± 0.272
	PCA	2/9	0.22 ± 0.272

Tabla 5. Resultados del clasificador RCE.

3.4. Discusión

El escaso número de casos con los que se contaba junto con el alto número de parámetros, hace complicado extraer conclusiones sobre la bondad de las diferentes técnicas utilizadas.

Los resultados obtenidos mediante las funciones de Fisher no son satisfactorios dado que fallan en un gran número de ocasiones.

El clasificador de k-vecinos funciona mejor que el de Fisher, tras el adecuado preproceso de los datos. El uso de ICA no mejora en absoluto los resultados, por lo que no parece útil para este trabajo. Asimismo, al aumentar el número de vecinos, los resultados empeoran, lo que da a entender que las clases están solapadas pese al preproceso aplicado.

Por otra parte, el clasificador RCE es que logró la mejor tasa de clasificación para todos los casos, por lo que parece la mejor opción para el proceso de clasificación.

Referencias

1. Boehringer S, Vollmar T, Tasse C, Wurtz R P, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B and Wieczorek D. Syndrome identification based on 2D analysis software. 2006 *Eur J Hum Genet*. **14**(10): p. 1082-9.
2. Dalal A B and Phadke S R. Morphometric analysis of face in dysmorphology. 2007 *Comput Methods Programs Biomed*. **85**(2): p. 165-72.
3. Hammond P *et al.* Discriminating power of localized three-dimensional facial morphology. 2005 *Am J Hum Genet*. **77**(6): p. 999-1010.
4. Hammond P *et al.* 3D analysis of facial morphology. 2004 *Am J Med Genet A*. **126**(4): p. 339-48.
5. Loos H S, Wieczorek D, Wurtz R P, von der Malsburg C and Horsthemke B. Computer-based recognition of dysmorphic faces. 2003 *Eur J Hum Genet*. **11**(8): p. 555-60.
6. Slice D, *Modern Morphometrics*, in *Modern Morphometrics in Physical Anthropology*. 2005. p. 1-45.
7. A. Pardo M R. SPSS 11 Guía para el análisis de datos. 1996.
8. Duda R, Hart P and Stork D 2000 *Pattern Classification, 2nd. Ed.*
9. Hyvarinen A. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. 1999 *IEEE Trans Neural Netw*. **10**(3): p. 626-34.
10. (CIS) L o C a I S. FastICA. [cited; Available from: http://www.cis.hut.fi/projects/ica/fastica/.
11. Moreno J M, Vázquez F X, Castillo F, Madrenas J and Cabestany J. *Deterministic method for establishing the initial conditions in the RCE algorithm*. Proceedings of ESSAN 1995 p. 6.

Ayuda al diagnóstico de disfunciones urinarias mediante sistemas neurodifusos

D. Gil Méndez, D. Ruiz Fernández, A. Soriano Payá

Departamento de Tecnología Informática y Computación, Universidad de Alicante, Alicante, España,
{dgil, druiz, soriano}@dtic.ua.es

Resumen

El desarrollo de un diagnóstico es una de las tareas más complejas en la actuación médica y las aplicaciones que se utilizan para proporcionar una ayuda al diagnóstico incorporan todo tipo de técnicas para mejorar su precisión. Este artículo muestra el desarrollo de un clasificador neurodifuso para el diagnóstico médico de disfunciones urológicas. Este sistema híbrido neurodifuso, basado en redes neuronales artificiales y lógica difusa, pretende facilitar la tarea de los especialistas en este campo, ofreciendo un análisis y diagnósticos automáticos para sistemas complejos multivariables. El propósito del mismo es distinguir entre pacientes sanos y con disfunción. La experimentación se ha realizado utilizando una base de datos de más de 300 pacientes con disfunciones en el tracto urinario inferior.

1. Introducción

El diagnóstico médico es una de las tareas más complicadas que llevan a cabo los especialistas a pesar de contar con diversas herramientas de obtención y análisis de datos. Los expertos se enfrentan con frecuencia a situaciones no descritas en la bibliografía o descritas de forma confusa; el conocimiento del origen de las disfunciones detectadas depende en buena parte de su experiencia y de las investigaciones que constantemente se realizan. Concretamente en urología, son numerosas las disfunciones cuyo diagnóstico exacto es complicado como consecuencia de la interacción con el sistema neuronal y del limitado conocimiento que se tiene del funcionamiento de este último. Además, para diagnosticar disfunciones del tracto urinario inferior (TUI) existen varias técnicas que implican diferentes grados de invasión del paciente [1]. Utilizando un sistema de ayuda al diagnóstico se podría reducir el número de pruebas, mejorando, por un lado, la atención al paciente y, por otro lado, reduciendo el coste asociado a las pruebas urodinámicas.

La gama de técnicas usadas en sistemas de ayuda al diagnóstico basadas en inteligencia artificial es muy amplia, cubriendo desde la estadística tradicional y los sistemas expertos basados en reglas a campos más emergentes tales como los algoritmos genéticos, las redes neuronales artificiales (RNA) o la lógica difusa (LD). En el trabajo que aquí se presenta, se trabaja con estos dos últimos.

El principal motivo de aunar dos sistemas como las RNA y los sistemas difusos (SD) en lo conocido como sistemas neuro-difusos se debe al deseo de combinar la capacidad de aprendizaje de las RNA con el poder de interpretación lingüística de los sistemas de inferencia difusa.

Los sistemas difusos son más convenientes en muchos casos porque su comportamiento puede ser explicado mediante reglas difusas y, de esta forma, su implementación puede ajustarse modificando estas reglas. Sin embargo, la adquisición del conocimiento es difícil, y, además, el universo de discurso de cada variable necesita dividirse en intervalos, por lo que las aplicaciones de los sistemas difusos se restringen a problemas en los cuales el conocimiento está disponible en un número de variables de entrada pequeño. Para superar el problema de la adquisición del conocimiento, las RNA son extendidas para extraer automáticamente las reglas difusas de los datos numéricos.

La utilización de los algoritmos basados en LD se ha venido desarrollando con éxito en muchos campos [2], [3]. A pesar de ello, aún existe una expectativa por algunos de sus métodos como la selección de la función de pertenencia (membership function) aún muy ligada al método de prueba y error. Para eliminar esta desventaja se están desarrollando algunos métodos recientes para utilizar la habilidad de aprendizaje de las RNA [4], [5].

El modelo ANFIS (*Adaptive-Network-Based Fuzzy Inference System*) fue desarrollado por Jang en 1993 [6], y es funcionalmente equivalente a los sistemas de inferencia difusos. Es un método que permite crear la base de reglas de un sistema difuso, utilizando el algoritmo de entrenamiento de retropropagación a partir de la recopilación de datos de un proceso. Su arquitectura es equivalente al mecanismo de inferencia *Takagi-Sugeno* (TSK) [7].

En este artículo se propone la realización de un sistema de diagnóstico de disfunciones del tracto urinario inferior mediante sistemas neurodifusos. El artículo está organizado de la siguiente forma: primero se describe la arquitectura del modelo neuro-difuso. A continuación se exponen el mecanismo de aprendizaje utilizado. Posteriormente, se efectúa la experimentación del sistema y el análisis de los resultados. Finalmente procederemos a exponer las conclusiones.

2. Arquitectura del modelo ANFIS

En este modelo de un sistema híbrido neuro-difuso, la red neuronal artificial implementa un sistema difuso con su

mecanismo de razonamiento, donde las reglas de inferencia son del tipo TSK. El modelo ANFIS es un sistema adaptativo que facilita el aprendizaje y la adaptación [8]. Para un sistema de inferencia TSK de primer orden, un conjunto de reglas difusas SI-ENTONCES es el siguiente:

Si x es A y y es B entonces $z=f(x,y)$

Donde (A y B) son conjuntos difusos, (x, y) son variables difusas, y f es una función de x e y que aproxima el valor de z (figura 1). Dicha función es usualmente una combinación lineal de las variables de entrada, cuyos coeficientes son estimados usando mínimos cuadrados.

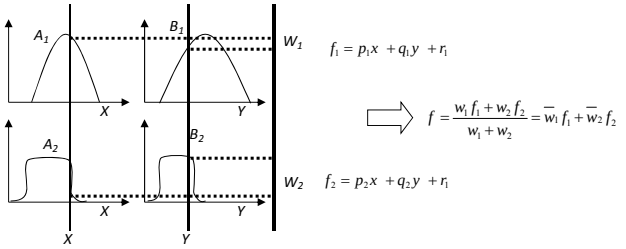


Figura 1.*Modelo difuso Sugeno de primer orden.*

Cada capa de la red neuronal realiza un proceso específico en la inferencia de la salida del sistema. La red neuronal híbrida que representa este tipo de inferencia es una red adaptable con 5 capas, donde cada capa representa una operación del mecanismo de inferencia difusa. Este tipo de red se muestra en la figura 2.

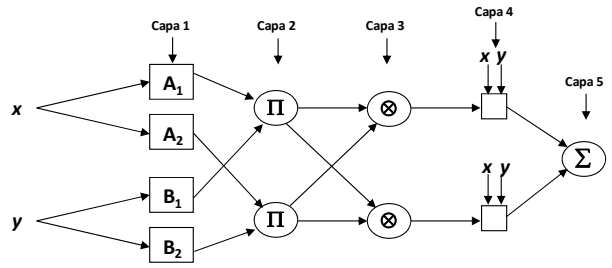


Figura 2.*Arquitectura ANFIS genérica.*

Las cinco capas de la estructura de la red ANFIS se explican a continuación:

- Capa 1. Los nodos de esta capa son adaptativos, y las entradas en esta capa corresponden a las entradas x e y. La salida del nodo es el grado de pertenencia para el cual la variable de entrada satisface el término lingüístico asociado a este nodo. Esta capa calcula el valor de la función de pertenencia:

$$\mu(x)=\left(1+((x-c)/a)^{2b}\right)^{-1} \qquad (1)$$

- Capa 2. Cada nodo de esta capa es no adaptativo y cada uno calcula el grado de activación de la regla asociada a dicho nodo. Ambos nodos están representados con una Π en la figura 2, por el hecho de que éstos pueden representar cualquier t-norma para modelar la operación lógica AND. Los nodos de esta capa son conocidos como nodos de reglas.

- Capa 3. Los nodos de esta capa son no adaptativos. Y cada nodo está representado por una **x** en la figura 2, para indicar la normalización de los grados de activación. La salida del nodo es el grado de activación normalizado (con respecto a la suma de los grados de activación) de la regla i.

$$\overline{w}_i=\frac{w_i}{\sum_{j=1}^{N} w_j}, i=1,2...n \qquad (2)$$

- Capa 4. Cada nodo de esta capa es adaptativo y la salida de los nodos corresponde al producto entre el grado de activación normalizado por la salida individual de cada regla.

$$\overline{w}_i z_i=\overline{w}_i(p_i x+q_i y+r_i), i=1,2...n \qquad (3)$$

- Capa 5. El único nodo de esta capa es no adaptativo y calcula la salida total del sistema (agregación) como la suma de todas las entradas individuales de este nodo.

$$z=\sum_i \overline{w}_i f_i \qquad (4)$$

Frecuentemente los parámetros de los nodos de la capa 1 se denominan parámetros de las premisas, y los parámetros de los nodos de la capa 4 se denominan parámetros de los consecuentes, ya que se corresponden con las premisas y los consecuentes de las reglas SI-ENTONCES del modelo de inferencia TSK.

3. Aprendizaje en el modelo ANFIS

El modelo ANFIS tiene dos conjuntos de parámetros que deben ser entrenados: los parámetros del antecedente (constantes que caracterizan las funciones de pertenencia) y los parámetros del consecuente (parámetros lineales de la salida del modelo de inferencia). El paradigma de aprendizaje del modelo ANFIS emplea algoritmos de gradiente descendiente para optimizar los parámetros del antecedente y el algoritmo de mínimos cuadrados para determinar los parámetros lineales del consecuente. Debido a esta combinación se lo conoce como regla de aprendizaje híbrida.

Para aplicar el aprendizaje híbrido en grupo, en cada época de entrenamiento debe ejecutarse un paso hacia adelante y un paso hacia atrás. En el paso hacia adelante, los parámetros de las funciones de pertenencia son inicializados y se presenta un vector de entrada-salida, se calculan las salidas del nodo para cada capa de la red y entonces los parámetros del consecuente son calculados usando el método de mínimos cuadrados. Una vez identificados los parámetros del consecuente, el error se calcula como la diferencia entre la salida de la red y la salida deseada presentada en los pares de entrenamiento. Una de las medidas más usadas para el error de entrenamiento es el error cuadrático medio, (*RMS – Root Mean Square*), definida como:

$$MRS=\sum_{k=1}^{N}(d_k-z_k)^2 \qquad (5)$$

Los d_k corresponden a los patrones de entrenamiento proporcionados (salidas deseadas) y z_k es la correspondiente salida de la red. En el paso hacia atrás,

las señales de error son propagadas desde la salida, en dirección de las entradas; el vector gradiente es acumulado para cada dato de entrenamiento. Al final del paso hacia atrás para todos los datos de entrenamiento, los parámetros en la capa 1 (parámetros de las funciones de pertenencia) son actualizados por el método descendente en una magnitud $\Delta\alpha$ igual a:

$$\Delta\alpha = -\eta \frac{\partial E}{\partial \alpha} \qquad (6)$$

Donde η es la taza de aprendizaje, que puede ser expresada como:

$$\eta = \frac{\rho}{\sqrt{\sum_{\alpha}\left(\frac{\partial E}{\partial x}\right)^2}} \qquad (7)$$

Donde ρ es el tamaño del paso (la longitud de cada transición a lo largo de la dirección del gradiente en el espacio de parámetros). Esto significa que la tarea de aprendizaje es variable y se ajusta automáticamente [6].

4. Experimentación

Para validar el sistema desarrollado y la capacidad de clasificación del modelo ANFIS se ha utilizado información de diagnóstico de pacientes con diversos problemas urológicos. En concreto, en este estudio, se ha llevado a cabo una exploración urológica exhaustiva (consistente en 20 pruebas diagnósticas) a 300 pacientes con disfunciones del TUI. Las 20 variables de entrada al modelo se corresponden a estas 20 pruebas (tabla 1) que son esenciales para el diagnóstico de las enfermedades de TUI. Las pruebas diagnósticas a las que se hace referencia pueden dividirse en las cinco clases o apartados que muestra la tabla 1.

Las variables de entrada (categorizadas en 5 grupos o clases, como muestra la tabla 1) se normalizan para su entrada en el sistema ANFIS usando los siguientes criterios:

- Las variables numéricas tales como edad, volumen de orina y tiempo de la micción son normalizadas entre el intervalo (0, 1). Por ejemplo, las edades de los pacientes pueden expandirse de 0 a 100 años. Sin embargo, en la práctica el paciente de mayor edad es de 86 años, con lo que la edad de un paciente de 86 años se puede normalizar al valor de 86/86=1 considerando que un paciente de 63 años puede ser normalizado al valor de 63/86=0.73.
- Las variables únicamente con dos valores independientes se normalizan con los valores binarios (0, 1). Tenemos solamente la representación del tono anal donde 1 indica normal y 0 denota relajación.
- Las variables con tres valores independientes, tales como sensibilidad perineal y perianal se normalizan usando los valores ternarios (- 1, 0, 1). Por ejemplo, la presión abdominal toma -1 para la ausencia, 0 representa el estado débil y 1 representa el estado normal.

Información general	
Edad (0, 1)	
Exploración física neurologica	
Sensibilidad perineal y perianal (-1, 0, 1) | Tono anal (0, 1)	
Control voluntario del esfínter anal (-1, 0, 1)	
Flujometría libre	
Volumen de orina (0, 1)	Residuo postmiccional (0, 1)
Flujo medio (0, 1)	Tiempo de micción (0, 1)
Flujo maximo (0, 1)	
Cistomanometría	
Capacidad vesical (0, 1)	Presión detrusor al llenado (0,1)
Primera sensación (0, 1)	
Test presión detrusor/flujo miccional	
Contracción detrusor (-1, 0, 1)	Prensa abdominal (-1, 0, 1)
Volumen de orina miccionado (0,1)	Residuo postmiccional (0, 1)
Presión máxima del detrusor (0, 1)	Flujo máximo (0, 1)
Flujo medio (0, 1)	Tiempo de micción (0, 1)

Tabla 1. *Campos de la base de datos urológica y sus valores normalizados en el intervalo indicado en paréntesis.*

Para la experimentación se ha utilizado el entorno Matlab (The MathWorks, Inc) para implementar el modelo ANFIS diseñado. El conjunto total de los 300 registros se ha dividido en 6 subconjuntos, 5 para el entrenamiento y uno para la validación. De esta forma se ha repetido la experimentación 6 veces para que cada uno de los subconjuntos forme parte una vez como conjunto de validación, creando la mayor independencia respecto a los datos en un procedimiento de evaluación denominado validación cruzada [9]. En la figura 3 se puede observar la estructura del modelo ANFIS generada por el entorno MATLAB. Esta arquitectura genera 64 reglas difusas. Esta es una de las ventajas que ofrece esta alternativa combinada neurofuzzy; la de las reglas explicativas mediante razonamiento difuso.

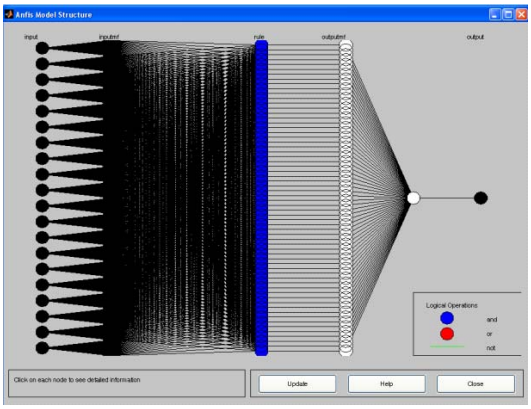


Figura 3.*Modelo ANFIS generado en Matlab ©.*

Se puede ver el detalle de alguna de estas reglas de decisión difusas en la figura 4, en donde se puede apreciar los valores de entrada (in_{10}, in_{11}, … , in_{15}), cada una de ellos con sus funciones de pertenencia en forma de campana y relacionadas con la salida (*out1*) entre valores 0 y 1 (objetivo sano y enfermo, respectivamente).

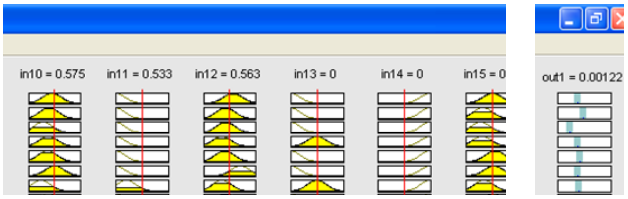


Figura 4.*Determinación difusa de la salida (diagnóstico 0 ó 1) en función de los valores de entrada.*

Por la cantidad de variables de entrada (20) y por el elevado número de reglas difusas (64) sólo es posible mostrar alguna de las reglas como la de la figura 4 que permite analizar la importancia de cada variable de entrada a la hora de clasificar. Además de la aclaración gráfica que esta herramienta proporciona, el sistema se dispone de funciones como evalfis(Param)=salida, que proporcionan un valor en función de los parámetros de entrada (Param son todas las variables de entrada proporcionados, es decir, como si de un puro diagnóstico urológico se tratara.

A continuación se procede a la fase de entrenamiento del ANFIS a partir de los datos de entrada (240 registros en nuestro caso que corresponden a los 5 subconjuntos que forman el conjunto de entrenamiento). Esta es la ventaja del uso de RNA y su habilidad de aprendizaje orientándolo a un mayor poder de generalización basado en los nuevos datos y así no crear una fuerte dependencia del conjunto de datos de entrenamiento, evitando el sobre entrenamiento que suele ser algo habitual en las RNA. La gráfica de la figura 5 muestra las curvas de entrenamiento (línea oscura) y validación del sistema (línea clara).

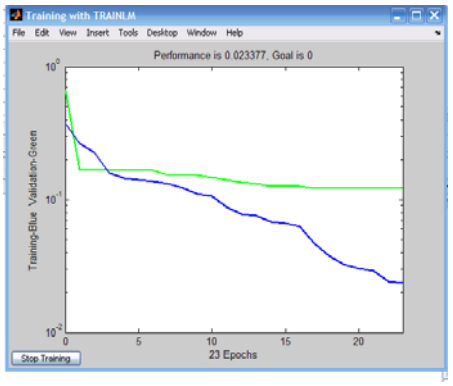


Figura 5.*Fase de entrenamiento del sistema ANFIS.*

Tras aplicar el modelo ANFIS entrenado al conjunto de datos se han obtenido buenos resultados, consiguiendo una tasa de acierto de un 89,12%. Esta tasa de clasificación es muy similar a la conseguida con otros métodos, y en trabajos anteriores [10], [11], [12], también basados en inteligencia artificial como el perceptron multicapa (89,30%) o los mapas autoorganizativos (82%) proporcionando la ventaja sobre las RNA de las reglas de razonamiento mediante LD.

5. Conclusiones

En este artículo se ha desarrollado un sistema de ayuda al diagnóstico de disfunciones del TUI basado en el modelo ANFIS. Con este sistema hemos obtenido un grado de precisión en la clasificación de disfunciones cercano al 90%. Al tratarse de un sistema híbrido se han podido aprovechar las ventajas de cada uno de los dos métodos; capacidad de aprendizaje de las RNA con el poder de interpretación lingüística de los sistemas de inferencia difusa.

Algunas de las líneas futuras que se desean seguir en el grupo de investigación, asociadas al desarrollo de sistemas de ayuda al diagnóstico son:

- Reducir la dimensionalidad estudiando la importancia de los diferentes parámetros de entrada reduciendo el número de reglas para conseguir abordar el problema de forma más sencilla dividiendo un problema de mayor envergadura en subproblemas menores.
- Extender el modelo neurodifuso implementado a otros problemas de salud, con características similares.

Referencias

[1] Abrams, P. Urodynamics. 3rd edn. Springer, (2005) 20-39.

[2] Su M C, Chou CH, Lai E, Lee J. A new approach to fuzzy classifier systems and its application in self-generating neuro-fuzzy systems. Neurocomputing, Volume 69, Issues 4-6, January 2006, pp 586-614.

[3] Lee SY, Ham YK, Park RH. Recognition of human front faces using knowledge-based feature extraction and neurofuzzy algorithm. Pattern Recognition, Volume 29, Issue 11, November 1996, pp 1863-1876.

[4] Yan H, Jiang Y, Zheng J, Peng C, Li Q. A multilayer perceptron-based medical decision support system for heart disease diagnosis. Expert Systems with Applications, Volume 30, Issue 2, February 2006, pp 272-281.

[5] Özbay Y, Ceylan R, Karlik B. A fuzzy clustering neural network architecture for classification of ECG arrhythmias. Computers in Biology and Medicine, Volume 36, Issue 4, April 2006, pp 376-388.

[6] Jang JS. "ANFIS: Adaptive-network-based fuzzy inference systems ", IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics, Vol. 23, No. 3, pp.665-685, 1993.

[7] Takagi T, Sugeno M. "Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control", IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics, Vol. SMC-15,No. l,pp. 116-132, 1985.

[8] Kohavi R, Provost F. Glossary of terms, Editorial for the Special Issue on Applications of Machine Learning and the Knowledge Discovery Process, vol. 30, no. 2–3, 1998.

[9] Kohavi R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. Proceedings of International Joint Conference, 1995.

[10] Gil D, Soriano A, Ruiz D, Montejo CA. Embedded systems for diagnosing dysfuncitons in the lower urinary tract. Proceedings of the The 22nd Annual ACM Symposium on Applied Computing (SAC'07). Seoul, Korea., 2007-03-11

[11] Soriano A, Ruiz D, Gil D, Montejo CA. Development of an artificial neural network for helping to diagnose diseases in urology. First International Conference on BioInspired Models of Network, Information and Computing Systems (Bionetics 2006), Cavalese (Italy), 2006.

[12] Gil D, Johnsson M, Garcia JM, Paya A, Fernandez D. Application of artificial neural networks in the diagnosis of urological dysfunctions, Expert Systems with Applications (2008), doi: 10.1016/j.eswa.2008.06.065.

Cuantificación de la estabilidad de la media y la varianza en series RR: aplicación a registros en reposo y durante el ejercicio de intensidad moderada

M.A. García González[1], M. Ocaña Marine[2], A. Benítez Herrera[3], M. Fernández Chimeno[1], G. Rodas Font[4], F.A. Rodríguez Guisado[3], Ll. Capdevila Ortis[2] y J. Ramos Castro[1]

[1] Grupo de Instrumentación Electrónica y Biomédica, Departamento de Ingeniería Electrónica, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España, magarcia@eel.upc.edu

[2] Laboratorio de Psicología del Deporte, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

[3]Institut Nacional d'Educació Física de Catalunya, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

[4]Servicios Médicos, Fútbol Club Barcelona, Barcelona, España

Resumen

Muchos métodos de análisis de variabilidad del ritmo cardíaco requieren que la serie RR analizada sea estacionaria y, por tanto, que sea estable en media y varianza. No obstante, hasta el momento no se han propuesto cuantificadores de dicha estabilidad. En este trabajo, se presentan dos estadísticos que cuantifican de forma objetiva la estabilidad de la media y la varianza en series temporales para ser aplicados a series RR, tanto en condiciones de reposo como durante el ejercicio físico de intensidad moderada. Tras corrección de la tendencia lineal, las series RR son más estables en media cuando los sujetos en reposo respiran de forma periódica que cuando la hacen libremente. Por otro lado, los estadísticos permiten el reconocimiento de series estables en media y varianza dentro de registros prolongados claramente no estacionarios.

1. Introducción

Varios métodos de análisis de variabilidad del ritmo cardíaco (por ejemplo, el análisis espectral basado en FFT o en ajuste a modelos autorregresivos) asumen que la serie temporal bajo estudio es estacionaria [1],[2]. Aunque en un buen número de estudios se hace hincapié en la necesidad de que la serie RR sea moderadamente estacionaria, no se han aplicado tests estadísticos que refuercen la hipótesis de estacionariedad de la señal estudiada. Dos condiciones necesarias para la estacionariedad de un proceso ergódico son la estabilidad de la media y la de la varianza. Aunque en Econometría se han empleado muy frecuentemente métodos para cuantificar ambas estabilidades [3],[4], éstos no se han aplicado aún a analizar series RR. El propósito de este trabajo es proponer dos estadísticos que cuantifican el grado de estabilidad en media y varianza de la señal que pueden ser de gran utilidad para caracterizar o clasificar series RR tanto estacionarias como no estacionarias. De ambos estadísticos se derivan inmediatamente pruebas para la estabilidad de la media y de la varianza que, en este trabajo, se aplican a series RR de sujetos en reposo (donde cabría esperar estabilidad de ambos parámetros) y en series RR de sujetos realizando ejercicio físico de intensidad moderada (donde los tests pueden ser empleados para reconocer segmentos no estacionarios asociados a cambios en la intensidad del esfuerzo).

2. Materiales y métodos

2.1. Test de estabilidad de la media

Este test fue propuesto en [3] para caracterizar la estabilidad de la media. Sea μ_{RR} la media de la serie RR. Se define la suma parcial de los residuos del proceso como:

$$S_n = \sum_{i=1}^{n} \left(RR(i) - \mu_{RR} \right), \quad n = 1,2,\ldots,N, \tag{1}$$

siendo N el número de muestras disponible de la serie RR. Se define la varianza a largo plazo como:

$$s^2(\ell) = \frac{\sum_{i=1}^{N} \left(RR(i) - \mu_{RR} \right)^2}{N} + \frac{1}{2 \cdot N} \cdot \sum_{i=1}^{\ell} \left(1 - \frac{i}{\ell + 1} \right) \cdot \sum_{j=i+1}^{N} \left[\left(RR(j) - \mu_{RR} \right) \left(RR(j-i) - \mu_{RR} \right) \right], \tag{2}$$

donde ℓ es la longitud de una ventana y se ha escogido como

$$\ell = round\left(\sqrt[4]{\frac{4 \cdot N}{100}} \right). \tag{3}$$

En [3] se propone como estimador consistente de la estabilidad de la media al estadístico *LM* (Lagrange Multiplier):

$$LM = \frac{1}{N^2} \cdot \frac{\sum_{n=1}^{N} {S_n}^2}{s^2(\ell)}. \tag{4}$$

LM es un cuantificador de la estabilidad de la media siendo más próximo a cero cuanto mayor estabilidad tiene la media. En concreto si LM<0,463 [3] puede afirmarse con un nivel de confianza del 95% que la serie temporal no tiene deriva en la media.

2.2. Test de homocedasticidad

Este test, descrito en [4], permite juzgar si la serie temporal estudiada presenta una varianza estable en el tiempo. Siguiendo la misma nomenclatura que en el anterior apartado, se propone la siguiente serie temporal obtenida a partir de la serie RR:

$$D(n)=\frac{\sum_{i=1}^{n}\left(RR(i)-\mu_{RR}\right)^2}{\sum_{i=1}^{N}\left(RR(i)-\mu_{RR}\right)^2}-\frac{n}{N}. \quad (5)$$

Para una serie temporal sin cambios en su varianza, *D(n)* debería ser próxima a 0. En aquellas series con cambios súbitos de varianza, *D(n)* se aparta bruscamente de 0. El test propuesto en [4] se basa en el valor máximo de *D(n)* a lo largo del registro y adjunta valores críticos para juzgar si la serie ha sufrido un cambio en su varianza bajo la hipótesis de independencia de las muestras. En series RR esta última hipótesis raramente se da. Es por ello que en lugar de emplear el valor máximo de *D(n)* hemos empleado como estadístico el valor medio de *D(n)* y hemos comparado este valor con el valor medio de dicho estadístico desordenando las muestras de la serie RR. Definimos el estadístico D_m como:

$$D_m=\frac{1}{N}\cdot\sum_{n=1}^{N}\left(\frac{\sum_{i=1}^{n}\left(RR(i)-\mu_{RR}\right)^2}{\sum_{i=1}^{N}\left(RR(i)-\mu_{RR}\right)^2}-\frac{n}{N}\right). \quad (6)$$

Este estadístico tendrá un valor próximo a cero en series sin cambios en la varianza mientras que su valor absoluto será tanto mayor cuando menor sea la estabilidad de la varianza. Para comparar el valor obtenido con los que se esperaría de una serie sin cambios en varianza se sigue el siguiente procedimiento:

i) Cálculo de D_m con la serie RR original.

ii) Evaluación del estadístico en 1000 reordenaciones de la serie RR siendo $D_mR(i)$ el resultado para la i-ésima reordenación. Se ha observado que la distribución de D_mR es, con buena aproximación, normal (test de Lilliefor con nivel de confianza del 95%).

iii) Estimación de la media y la desviación estándar de las 1000 D_mR obtenidas (μ_D y σ_D).

iv) Cálculo del factor de cobertura definido como:

$$k=\frac{\left|\mu_D-D_m\right|}{\sigma_D}. \quad (7)$$

Cuanto mayor sea *k* menor es la probabilidad de que la serie temporal tenga varianza estable. Si $k<1{,}96$ puede considerarse que la serie temporal tiene varianza estable con un nivel de confianza del 95% [2].

2.3. Preprocesado de la serie RR

En todas las series RR empleadas en este trabajo se ha realizado el siguiente preprocesado. En primer lugar se han corregido todos los artefactos presentes [5]. En segundo lugar, considerando que es práctica común atenuar el efecto de deriva de la media en la serie RR, se ha procedido a comparar los resultados de los tests sin eliminar la media, eliminando la tendencia lineal y empleando un filtro de eliminación de tendencia (*smoothness-priors detrending* con λ=300) [6].

2.4. Medidas en sujetos en reposo

Se realizaron dos registros de variabilidad del ritmo cardíaco en 90 voluntarios de 5 minutos de duración cada uno. Ambos registros se realizaron con el sujeto en posición supina y en estado de reposo. En el primer registro el sujeto respiraba libremente, mientras que en el segundo respiraba periódicamente a 12 ciclos/minuto. El segundo registro fue adquirido en la misma sesión y a continuación del primero, tras comprobar la sincronización de la respiración con el ritmo esperado. Las series fueron adquiridas con el sistema POLAR RS800 empleando la banda torácica. La resolución de la serie RR obtenida es de 1 ms. Por cada serie se obtuvieron los estadísticos *LM* y D_m con los tres tipos de tratamiento de tendencia (sin eliminar, eliminando tendencia lineal y eliminando tendencia con *smoothness-priors detrending*). Asimismo se tuvo en cuenta si la serie era estable en media o en varianza considerando un nivel de confianza del 95%, para después poder estimar el porcentaje de las series que son estables, tanto en respiración libre como en respiración periódica. Los cambios en los dos estadísticos asociados al tipo de respiración fueron comprobados mediante un test de Wilcoxon.

2.5. Medidas en sujetos durante ejercicio de intensidad moderada

Se midieron 16 voluntarios sanos. En cada uno de ellos se realizó un único registro continuo de unos 20 minutos de duración dividido en cuatro bloques de 5 minutos. Durante el primer bloque el sujeto permaneció estático en bipedestación erecta. Durante el segundo bloque el sujeto anduvo libremente en terreno llano a intensidad constante. Durante el tercer bloque el sujeto corrió a un ritmo moderado (por debajo de su umbral anaeróbico). En los últimos 5 minutos el sujeto volvió a la posición estática en bipedestación erecta. Los registros se realizaron con un POLAR S810i (banda torácica, resolución de la serie RR de 1 ms). Para el análisis de la evolución de la estabilidad de la media y la varianza a lo largo del registro se escogió una ventana de 300 intervalos RR consecutivos y se fue deslizando a lo largo del registro retardando el inicio del registro en un único intervalo respecto a la anterior ventana. En cada ventana se obtuvieron los mismos índices que en las medidas en reposo.

3. Resultados

La tabla 1 muestra los resultados de los estadísticos para los 90 sujetos en reposo. Como se observa, sin eliminación de tendencia no hay diferencias significativas en la estabilidad de la media en función del tipo de respiración, libre o periódica. No obstante, tras realizar una corrección de tendencia, la estabilidad mejora (como es razonable) y resulta ser más estable para sujetos con respiración periódica. Por otro lado, no hay diferencias

significativas en la estabilidad de la varianza, que resulta poco afectada por las correcciones de tendencia. Sólo el 20% de los registros pueden considerarse estables en media con respiración libre para un nivel de confianza del 95% y sin realizar corrección de tendencia. En respiración periódica este porcentaje aumenta al 46%. Tras corrección lineal de la tendencia estos porcentajes aumentan al 64% y 84%, respectivamente. La corrección por *smoothness-priors* ocasiona que todos los registros sean estables en media. Respecto a la estabilidad de la varianza, aproximadamente el 60% de los registros son estables con respiración libre, mientras que el 50% lo son con respiración periódica. El hecho que haya más inestabilidad en respiración periódica podría achacarse a que el ritmo respiratorio era el mismo para todos los sujetos y algunos comentaron que era un tanto acelerado.

Estadístico	Respiración libre	Respiración periódica	p (Test de Wilcoxon)
LM (1)	1,66±1,82	1,62±2,16	n.s.
LM (2)	0,41±0,38	0,25±0,29	<0,001
LM (3)	0,05±0,04	0,02±0,02	<0,001
D_m *(1)*	0,02±0,05	0,02±0,06	n.s.
D_m *(2)*	0,01±0,05	0,02±0,06	n.s.
D_m *(3)*	0,01±0,05	0,02±0,06	n.s.

Tabla 1. *Resultados de estadísticos en registros en reposo. (1) Serie RR sin eliminación de tendencia, (2) con eliminación de tendencia lineal y (3) con eliminación mediante smoothness-priors (n.s.: p>0,05)*

La figura 1 muestra los registros más estables en media y varianza (sin realizar corrección de tendencia) y los menos estables. Respecto a los registros durante el ejercicio moderado, sólo un 2,7% de las series RR contempladas son, en media, estables tanto en media como en varianza sin realizar corrección de tendencia. La corrección lineal de tendencia aumenta este porcentaje hasta el 12,6%, mientras que la corrección por *smoothness-priors* lo eleva al 41% (en este caso, todas son estables en media pero no en varianza). Respecto a la estabilidad en media, el *LM* medio calculado es de 5,9 sin corrección de tendencia, 1,21 con corrección lineal y 0,11 tras una corrección por *smoothness-priors*. En comparación con los registros en reposo (tabla 1), estos valores son claramente superiores debido a la no estacionariedad de los registros. Respecto a D_m, éste tiene un valor próximo a 0,11 en media, también mucho mayor que en condiciones de reposo. La figura 2 muestra cómo evolucionan *LM* y D_m en un caso concreto y ejemplifican la aplicación de sendos estadísticos. Las líneas en 300, 600 y 900 segundos muestran las transiciones entre los diferentes estados del sujeto (estático, andando, corriendo y estático). Si se tratara de buscar un segmento de la serie RR estable en media y varianza dentro de estos estados nos decantaríamos por aquellos en los cuales *LM* y D_m fueran mínimos. Obsérvese que *LM* suele ser muy elevado en las transiciones entre estados indicando el cambio en el ritmo medio asociado al cambiar la intensidad del ejercicio. Sólo se ha mostrado D_m sin eliminación de tendencia ya que los resultados para los dos métodos de eliminación de tendencia son muy similares a los ya mostrados.

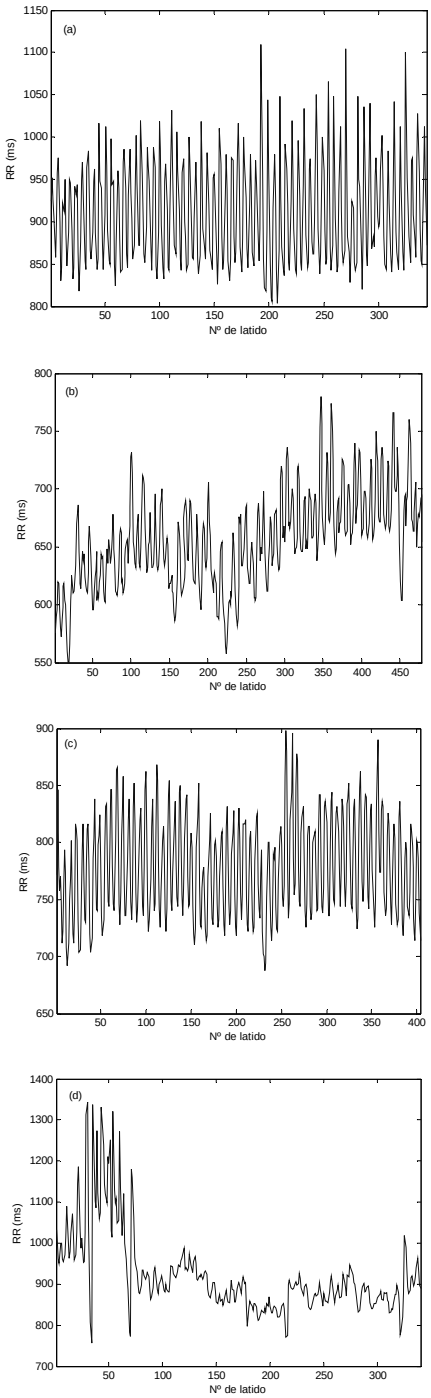


Figura 1: Ejemplos de registros estables e inestables en reposo, (a) registro en reposo con mayor estabilidad de la media ($LM=40\cdot10^{-2}$), (b) con menor estabilidad de la media ($LM=95\cdot10^{-1}$), (c) con mayor estabilidad de la varianza ($D_m=70\cdot10^{-4}$) y (d) con menor estabilidad de la varianza ($D_m=25\cdot10^{-2}$).

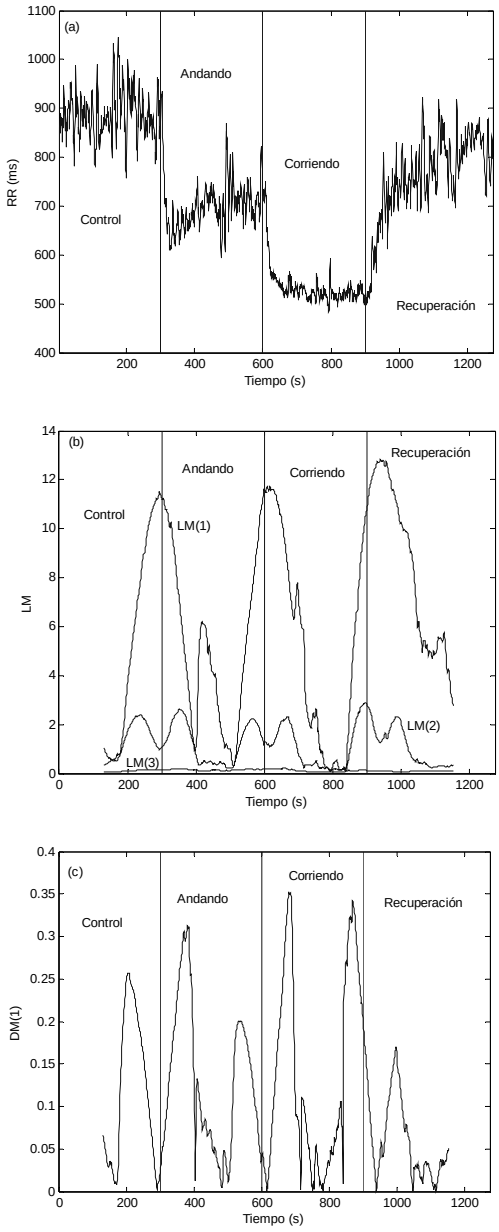


Figura 2: Ejemplo de estudio en registros de ejercicio donde se han marcado los diferentes estados del sujeto,, (a) serie RR bajo estudio, (b) evolución de LM: LM(1) sin eliminación de tendencia, LM(2) con eliminación de tendencia lineal, LM(3) con eliminación mediante smoothness-priors, (c) evolución de D_m sin eliminación de tendencia.

Los resultados presentados corresponden a registros con una duración de cinco minutos (reposo) o 300 intervalos RR consecutivos (ejercicio). Evidentemente, la elección de una duración mayor o menor modificarán necesariamente los valores de los estadísticos. En futuras investigaciones se pretende aplicar los estadísticos para el estudio de atletas durante ejercicio con la intención de discriminar entre sujetos entrenados y sobrentrenados así como para el estudio de sujetos bajo situaciones de estrés.

.

4. Conclusiones

Se propone el uso de dos estadísticos (ampliamente empleados en análisis de series económicas) en el análisis de series RR para poder cuantificar de forma objetiva la estabilidad de la media y la varianza de la serie. En concreto, se observa que tras corrección de tendencia, las series RR son más estables en media cuando los sujetos en reposo respiran de forma periódica que cuando respiran libremente. Por otro lado, los estadísticos permiten el reconocimiento de series estables en media y varianza dentro de registros prolongados claramente no estacionarios.

Estos estadísticos pueden emplearse como un índice más de análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco, o bien pueden emplearse para la búsqueda de segmentos RR que requieran estabilidad tanto en media como en varianza

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado con el proyecto MEC y FEDER DEP2006-56125-C03

Referencias

[1] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, vol. 17, 1996, pp 354-381 (ISSN: 0195-668x).

[2] Bendat JS, Piersol AG. Random data, analysis and measurement procedures 2nd edition. Wiley-Interscience, 1986 (ISBN: 0-471-04000-2).

[3] Kwiatkowski D, Phillips PCB, Schmidt P, Shin Y. Testing the null hypothesis of stationarity against the alternative of a unit root. *Journal of Econometrics*, vol. 54, 1992, pp 159-178 (ISSN: 0304-4076).

[4] Inclan C, Tiao GC. Use of cumulative sums of squares for retrospective detection of changes of variance. *Journal of the American Statistical Association*, vol. 89, 1994, pp 913-923 (ISSN: 0162-1459).

[5] McNames J, Thong T, Aboy M. Impulse Rejection Filter for Artifact Removal in Spectral Analysis of Biomedical Signals. *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, San Francisco, CA, USA, 2004, pp 145-148 (ISBN: 0-7803-8493-3).

[6] Tarvainen MP, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, 2002, pp 172-175 (ISSN: 0018-9294).

Minería de datos para el estudio de las coronariografías realizadas a pacientes con cardiopatía isquémica

I. Wilford Rivera[1], D. Ruiz Fernández[2], A. Rosete Suárez[1]

[1] Grupo de Inteligencia Artificial, Instituto Superior Politécnico "José Antonio Echeverría", Ciudad Habana, Cuba, {iwilford, rosete}@ceis.cujae.edu.cu

[2] Departamento de Tecnología Informática y Computación, Universidad de Alicante, Alicante, España, druiz@dtic.ua.es

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares constituyen desde hace algunos años la primera causa de muerte en Cuba. Entre ellas, la cardiopatía isquémica ocupa el primer lugar, por lo que, cada vez cobra mayor valor el desarrollo de las investigaciones científicas sobre el tema. Como resultados de la atención a los pacientes que padecen esta enfermedad se generan grandes volúmenes de información anualmente. El análisis exhaustivo de dicha información tiene un gran valor de cara a las investigaciones científicas en cardiología. En el presente trabajo se expone un ejemplo de aplicación de la minería de datos para el apoyo a la toma de decisiones e investigaciones científicas, a partir del estudio de las coronariografías realizadas a pacientes con cardiopatía isquémica, en un servicio de hemodinámica.

1. Introducción

En la actualidad es un hecho el crecimiento acelerado del tamaño y la cantidad de bases de datos que almacenan información valiosa. Sin embargo, la capacidad de almacenar datos sobrepasa la habilidad de analizarlos y extraer conocimiento útil a partir de estos. Existe un conjunto de herramientas y técnicas que soportan la extracción de conocimiento útil a partir de los datos disponibles, y que se agrupan bajo el calificativo de "minería de datos" o "data mining". Se conocen varias definiciones de Minería de Datos (MD): Usama Fayyad, define la MD como un proceso no trivial de identificación válida, novedosa, potencialmente útil y entendible de patrones comprensibles que se encuentran ocultos en los datos [1]; Sangüesa y Molina, la definen como la integración de un conjunto de áreas que tienen como propósito la identificación de conocimiento obtenido a partir de las bases de datos, que aporten un sesgo hacia la toma de decisiones [2]. En esencia, la MD es el mecanismo de análisis consistente en la búsqueda y extracción de información valiosa en grandes volúmenes de datos.

La minería de datos revela patrones o asociaciones que generalmente eran desconocidos, por lo que algunos autores le llaman también Descubrimiento de Conocimiento en las Bases de Datos o *Knowledge Discovery in Databases* (KDD); sin embargo, muchos otros autores se refieren al proceso de minería de datos como una etapa, como la aplicación de algoritmos para extraer patrones de los datos, y nombran KDD al proceso completo (identificación del problema, preprocesamiento, minería de datos, postprocesamiento) [1]. La tecnología de MD posee valiosas cualidades:

- Predicción automatizada de tendencias y comportamientos.
- Descubrimiento automatizado de modelos previamente desconocidos.
- Procesamiento más rápido.

La MD resulta muy útil en situaciones donde el volumen de datos es muy grande o complejo por la cantidad de variables que se manipulan, o donde los especialistas no están disponibles para el análisis de los datos y la extracción de conocimiento.

2. Aplicaciones de la Minería de Datos

Existen numerosos dominios donde la MD puede ser aplicada, en principio en todas las áreas o actividades que generen datos. Desde la década de los años 90, del pasado siglo, se vienen aplicado intensamente técnicas de minería de datos con diversos fines: apoyo a la toma de decisiones (banca, finanzas, seguros, comercio, marketing, deporte, educación, transporte, etc.), gestión de procesos industriales (compuestos químicos, mezclas, componentes, etc.), investigación científica (medicina, genética, astronomía, meteorología, psicología, etc.), soporte al diseño de bases de datos y mejora de la calidad de los datos, entre otros.

Específicamente la aplicación de la MD al campo de la medicina se centra básicamente en:

- Obtener reglas de decisión para ajustar tratamientos y diagnósticos.
- Realizar análisis de parámetros médicos para suajuste.
- Identificar terapias médicas o procedimientos satisfactorios para diferentes enfermedades.
- Detectar interdependencia de síntomas y clasificar las patologías.
- Estudiar los factores de riesgo en distintas patologías.
- Agrupar pacientes para una atención más inteligente y personalizada según las características de su grupo.

En este trabajo se expone un ejemplo de aplicación de la minería de datos para el apoyo a la toma de decisiones en un servicio de hemodinámica, a partir del estudio de las coronariografías realizadas a pacientes con cardiopatía isquémica.

3. Cardiopatía Isquémica

La cardiopatía isquémica es la enfermedad que resulta de la incapacidad de las arterias coronarias para suministrar el oxígeno necesario a un determinado territorio del músculo cardiaco [3]. La isquemia miocárdica puede manifestarse en forma brusca o aguda (infarto del miocardio, angina inestable o muerte súbita), o como un padecimiento crónico o angina de pecho estable.

La causa más frecuente de la alteración de las coronarias es la arterioesclerosis (endurecimiento y engrosamiento anormal de las arterias, que tienden a obstruirse), o más específicamente la aterosclerosis, que es un tipo de arterioesclerosis que se produce por el depósito de sustancias en el interior del vaso sanguíneo, lo que reduce la "luz de la arteria", es decir, disminuye el caudal de sangre que la arteria puede transportar. Así, la cantidad de oxígeno que llega al corazón es insuficiente y se manifiesta la enfermedad coronaria. Los principales factores de riesgo coronario son: hipercolesterolemia, hipertensión arterial, consumo de tabaco, diabetes mellitus y obesidad [3].

Las enfermedades cardiovasculares constituyen desde hace algunos años la primera causa de muerte en Cuba. Entre ellas, la cardiopatía isquémica es la responsable de más del 70% de estos fallecimientos, y por sí sola, de casi el 25% de la tasa de mortalidad [4]. Para diagnosticar la cardiopatía isquémica los médicos especialistas pueden auxiliarse de una serie de técnicas o pruebas: interrogatorio, examen físico, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, prueba de esfuerzo y angiografía coronaria o coronariografía [3]. Se dice que el diagnóstico definitivo de la cardiopatía isquémica se establece con esta última prueba, no obstante, se debe reconocer que se trata de un estudio invasivo.

La coronariografía es el procedimiento, que se realiza usualmente en un servicio de hemodinámica, consistente en la visualización a rayos X de las arterias coronarias, previa inyección de un contraste radiológico a través de una sonda que se introduce desde una arteria de la pierna o el brazo hasta el inicio de las arterias coronarias, a la salida del corazón. De esta forma, se conoce el estado exacto de las arterias coronarias en los pacientes con angina de pecho o infarto en los que se sospechan lesiones severas, o como proceder previo a la realización de una angioplastia o una cirugía de by-pass .

4. Estudio Experimental

El presente estudio experimental se deriva de la ejecución de un proyecto para el desarrollo de la versión 2.0 del sistema Angycor (software para el control de procedimientos en un servicio de hemodinámica). La versión 1.0 del sistema Angycor [5] se encuentra en explotación en el cardio-centro del hospital CIMEQ (Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas) de Cuba, desde el año 1998. Esta versión permite poblar un banco de datos donde se almacena información asociada a cuatro de los diferentes tipos de procedimientos que se pueden realizar en un servicio de hemodinámica: coronariografía, angioplastia coronaria, estudio hemodinámico y valvuloplastia. El banco de datos del Angycor, en el cardio-centro del hospital CIMEQ, almacena más de 6000 procedimientos realizados hasta la fecha.

Los médicos especialistas del hospital CIMEQ reconocen el gran valor que tiene, para el desarrollo de investigaciones en la especialidad de cardiología, la información registrada en el sistema Angycor durante 9 años de trabajo. Sin embargo, el análisis que se realiza actualmente de dicha información es limitado, debido al volumen de los datos almacenados y al poco tiempo del que disponen los médicos especialistas. Con el propósito de valorar la conveniencia de incorporar en la versión 2.0 del Angycor, o en versiones sucesivas, la funcionalidad de analizar mediante técnicas de minería de datos la información almacenada, se decidió efectuar un estudio experimental.

En este apartado se describe el estudio experimental realizado cuyo objetivo general es analizar, mediante técnicas de minería de datos, la información registrada en la base de datos del sistema Angycor, relativa a las coronariografías realizadas en el cardio-centro del CIMEQ durante 9 años de trabajo (1998-2006). De este objetivo general se derivaron los siguientes objetivos específicos:

- Determinar un modelo de clasificación de las coronariografías, tomando "Complicaciones" como variable objetivo (esta variable admite dos posibles valores o clases: 'Sí' o 'No').
- Determinar las reglas de asociación más relevantes que existen entre todas las variables analizadas.

El estudio experimental realizado abarcó las siguientes fases: preparación de los datos, resolución o minería de datos y análisis de los resultados. Para la aplicación de las técnicas de minería de datos se utilizó la versión 3.5.5 de la herramienta Weka [6][7].

4.1. Preparación de los datos

En la versión 1.0 del sistema Angycor se registra, para cada coronariografía realizada, un total de 54 variables. Sin embargo, después de estudiar las características de los datos registrados y de consultar a los médicos especialistas, se decidió considerar en este estudio experimental, solamente doce de las variables registradas. Estas variables fueron: fecha de realización de la coronariografía, edad del paciente, sexo, hospital o provincia que remite al paciente, diagnóstico clínico preoperatorio, cantidad de infartos anteriores, factores de riesgo (hipercolesterolémico, hipertenso, fumador, diabético), técnica empleada en la coronariografía y tipo de complicación.

Una vez seleccionadas las variables se prosiguió a realizar una serie de transformaciones necesarias para la

obtención de los datos derivados requeridos en el análisis, conformando de esta forma el conjunto de entrenamiento a utilizar. Este conjunto, constituido por un total de 2445 registros o instancias de coronariografías y 13 variables o atributos, se almacenó en un fichero con formato ARFF (*Attribute-Relation File Format*: formato de fichero patrón de la herramienta Weka).

4.2. Algoritmos aplicados

Las técnicas de minería de datos que se aplicaron en el estudio experimental, de acuerdo a los objetivos específicos definidos, fueron: clasificación (algoritmo J48, implementado en Weka) y asociación (algoritmo Apriori, implementado en Weka). A continuación se describen ambos algoritmos.

El algoritmo **J48** implementado en Weka [7] es una versión del clásico algoritmo de árboles de decisión C4.5 propuesto por Quilan [8]. Los árboles de decisión entran dentro de los métodos de clasificación supervisada, es decir, se tiene una variable dependiente o clase, y el objetivo del clasificador es determinar el valor de dicha clase para casos nuevos.

El proceso de construcción del árbol comienza por el nodo raíz, el que tiene asociados todos los ejemplos o casos de entrenamiento. Lo primero es seleccionar la variable o atributo a partir de la cual se va a dividir la muestra de entrenamiento original (nodo raíz), buscando que en los subconjuntos generados haya una mínima variabilidad respecto a la clase. Este proceso es recursivo, es decir, una vez que se haya determinado la variable con la que se obtiene la mayor homogeneidad respecto a la clase en los nodos hijos, se vuelve a realizar el análisis para cada uno de los nodos hijos. Aunque en el límite este proceso se detendría cuando todos los nodos hojas contuvieran casos de una misma clase, no siempre se desea llegar a este extremo, para lo cual se implementan métodos de pre-poda y post-poda de los árboles .

El algoritmo J48 amplía las funcionalidades del C4.5, tales como permitir la realización del proceso de post-poda del árbol mediante un método basado en la reducción del error (*reducedErrorPruning*) o que las divisiones sobre las variables discretas sean siempre binarias (*binarySplits*) [6][7]. Algunas propiedades concretas de la implementación son las siguientes [6][7]:

- Admite atributos simbólicos y numéricos, aunque la clase debe ser simbólica.
- Se permiten ejemplos con valores desconocidos.
- El criterio de división está basado en la entropía y la ganancia de información.

Por su parte, **Apriori** es un algoritmo de aprendizaje de reglas de asociación muy simple y popular, que permite identificar las posibles correlaciones o interdependencias entre distintas acciones o sucesos; pudiendo reconocer cómo la ocurrencia de un suceso o acción puede inducir o generar la aparición de otros [9]. Las reglas de asociación son una manera de expresar patrones de datos de una base de datos. Estos patrones pueden servir para conocer el comportamiento general del problema que genera la base de datos, y de esta manera, disponer de información que pueda asistir en la toma de decisiones. Una regla de asociación es una proposición probabilística sobre la ocurrencia de ciertos estados en una base de datos. A diferencia de las reglas de clasificación, en la parte derecha de las reglas de asociación puede aparecer cualquier atributo, y además puede aparecer más de un atributo .

Para evaluar la calidad de una regla de asociación, se suelen emplear dos medidas: soporte (o cobertura) y confianza . El soporte de una regla se define como el número de instancias que la regla predice correctamente (I). Por otra parte, la confianza mide el porcentaje de veces que la regla se cumple cuando se puede aplicar, es decir, cuando se cumple su antedecente (II).

$$soporte(A \rightarrow B) = P(A \cap B) \quad \text{(I)}$$

$$confianza(A \rightarrow B) = P(B \mid A) = \frac{P(A \cap B)}{P(A)} \quad \text{(II)}$$

El funcionamiento del algoritmo Apriori [7][9] se basa en la búsqueda de los conjuntos de *items* que cumplen con determinado umbral de soporte. Para ello, en primer lugar se construyen los conjuntos formados por sólo un *ítem,* que superan el soporte mínimo. Posteriormente, estos conjuntos se utilizan para construir los conjuntos de dos *items*, y así sucesivamente hasta que se llegue a un tamaño en el que no existan conjuntos de *ítems* con el soporte requerido. Una vez que se han seleccionado los conjuntos de *items* que cumplen con el soporte mínimo, el siguiente paso consiste en generar, a partir de estos conjuntos, las reglas de asociación que tengan un nivel de confianza mínimo. Del conjunto de reglas generadas, las que resultan más interesantes son aquellas que tienen su valor de soporte más alto.

La versión del algoritmo Apriori que implementa la herramienta WEKA es ligeramente distinta al explicado anteriormente. Así, el algoritmo no obtiene de una vez todos los conjuntos de *items* frecuentes que cumplen con el valor de umbral, sino que va iterando y cada vez se obtienen los de un tamaño determinado, y con estos va generando reglas . Además, para mejorar la eficiencia del algoritmo en la búsqueda de los conjuntos de *items* frecuentes, elimina los atributos que tengan sus valores desconocidos en todos los ejemplos. Por otra parte, el algoritmo Apriori de Weka permite seleccionar las reglas atendiendo a diferentes métricas no únicamente la confianza [6][7].

4.3. Resultados de la minería de datos

Con el propósito de estudiar la composición de los datos almacenados, previo a la aplicación de los algoritmos de minería de datos, se realizó un análisis descriptivo del conjunto de entrenamiento. Para ello, se utilizaron los recursos de visualización de la herramienta Weka. Como resultado se llegaron a conclusiones muy interesantes, por ejemplo:

- La variable "diagnóstico clínico preoperatorio" admite 52 posibles valores, de estos, apenas 2 son los

que predominan en el conjunto de entrenamiento (Tabla 1).

Diagnóstico clínico preoperatorio	Total	Porcentaje
Angina de esfuerzo	1288	52.4%
Angina de empeoramiento progresiva	494	20.2%
Otros	663	27.4%
Total	2445	100%

Tabla 1. *Distribución de la variable "diagnóstico clínico preoperatorio".*

- De los pacientes a los que se le realizaron coronariografías en este período (1998-2006):
  - El 76% es del sexo masculino, siendo similar, en ambos sexos, la proporción de coronariografías que presentaron complicaciones respecto al total.
  - El 59% tiene entre 46 y 60 años de edad. Se observa una marcada diferencia entre estos pacientes y los que tienen entre 61 y 70 años de edad, en cuanto a la proporción de las coronariografías que presentaron complicaciones respecto al total, siendo mayor en los pacientes cuya edad está en el rango de los 61 a los 70 años.

Después de estudiar las características del conjunto de entrenamiento se prosiguió a ejecutar los algoritmos de minería de datos: J48 y Apriori. A continuación, se describen los resultados alcanzados en cada caso.

El algoritmo J48 devuelve el modelo de clasificación a través de un árbol de decisión. Los resultados más precisos y de mayor calidad se obtuvieron con un factor de confianza (parámetro del algoritmo J48 usado para la poda del árbol) de 50%, lográndose una clasificación correcta en el 88.2% de las instancias.

A partir del árbol de decisión se identificaron reglas de clasificación muy interesantes, como por ejemplo:

- Se realizaron 398 coronariografías (16.3%) a pacientes no hipertensos que habían tenido al menos un infarto previamente, y no presentaron ninguna complicación.
- Se realizaron 95 coronariografías (3.9%) a pacientes hipertensos, cuya edad estaba en el rango de los 61 a los 70 años, que habían tenido al menos un infarto previamente y cuyo diagnóstico preoperatorio fue "Angina de esfuerzo", y sí presentaron algún tipo de complicación en la operación.

Por otra parte, para la ejecución del algoritmo Apriori se eliminó la variable objetivo del conjunto de entrenamiento y se indicó como factor de confianza mínimo el 90%. Como resultado de su ejecución se obtuvieron reglas de asociación que permitieron llegar a conclusiones muy interesantes, entre estas:

- En el 94% de las coronariografías realizadas a pacientes no hipertensos, estos tampoco eran diabéticos, lo que se verifica en el 35% de las coronariografías analizadas (864 de 2445).
- En el 91% de las coronariografías realizadas a pacientes no hipertensos, estos tampoco eran hipercolesterolémicos, lo que se verifica en el 34% de las coronariografías analizadas (832 de 2445).

Las reglas de clasificación y asociación identificadas no sólo permiten describir la muestra estudiada sino que posibilitan predecir el comportamiento de nuevos casos.

5. Conclusiones

En este trabajo se ha desarrollado un estudio experimental, mediante la aplicación de técnicas de minería de datos, para el análisis de las coronariografías realizadas, a pacientes con cardiopatía isquémica, en un servicio de hemodinámica durante 9 años de trabajo. Como resultado, se confirmó la hipótesis inicial de que la minería de datos facilita las investigaciones científicas sobre el tema en la especialidad de cardiología. Se obtuvo un modelo de clasificación (reglas de decisión) de las coronariografías, identificando las características que afectan el comportamiento de la variable complicaciones en este tipo de proceder quirúrgico. Además, se identificaron asociaciones importantes entre los factores de riego presentes en los pacientes con esta patología.

Referencias

[1] Fayyad U, Piatesky-Shapiro G, Smyth P, Uthurusamy R. Advance in Knowledge Discovery and Data Mining. MIT Press, Cambridge, Mass, 1996 (ISBN: 0262560976).

[2] Sangüesa R, Molina LC. Data Mining, una introducció. Ediciones UOC, First Edition, 2000 (ISBN: 8484290948).

[3] Francino A, Valls V. La cardiopatía isquémica. Colección forumclínic. Fundación BBVA. Hospital Clínic de Barcelona, 2006. http://www.forumclinic.org/enfermedades/cardiopatia-isquemica. (Consultada: Junio 2008).

[4] Anuario Estadístico de Salud. Ministerio de Salud Pública de Cuba. No. 35. 2006. http://www.sld.cu/servicios/estadisticas. (Consultada: Junio 2008).

[5] Tardío MA, Arie S, Bisbe AM. ANGYCOR: Software para control de procedimientos en un Servicio de Hemodinámica. 1er Congreso Virtual de Cardiología. 1999. http://pcvc.sminter.com.ar/cvirtual/tlibres/tnn2358c. (Consultada: Mayo 2008).

[6] Weka Data Mining Software in Java. http://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka. (Consultada: Mayo 2008).

[7] Sierra B. Aprendizaje Automático: conceptos básicos y avanzados. Aspectos prácticos utilizando el software Weka, Prentice Hall, Madrid, 2006 (ISBN: 848322318X).

[8] Quinlan J. C4.5: Programs for machine learning, Morgan Kaufmann Pub., 1993 (ISBN: 1558602380).

[9] Agrawal R, Srikant R. Fast Algorithms for Mining Association Rules in Large Databases. ***Proceedings of the*** *20th International Conference on Very Large Data Bases*, pp 478-499, 1994 (ISBN 1558601538).

Estación de trabajo para registro 3D y fusión de imágenes para la planificación de radioterapia.

M. Luna Serrano[1, 2], B. Rodríguez Vila[1, 2], F. del Pozo Guerrero[1, 2], E. J. Gómez Aguilera[1, 2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT), Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {mluna, brvila, fpozo, egomez} @gbt.tfo.upm.es

[2] Centro Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BNN), Madrid, España

Resumen

Este trabajo presenta una estación de trabajo para registro tridimensional y fusión de imágenes orientada a la ayuda en la planificación y monitorización de terapias de radiación externa. El concepto de radioterapia adaptativa propone la realización de una planificación del tratamiento en cada una de las sesiones a las que acude el paciente, lo que supondría un decremento importante en la radiación que afecta a los tejidos sanos circundantes al tumor y por tanto, una mejora significativa en la evolución de estos pacientes. Para reducir el tiempo que conlleva la delineación manual de los volúmenes de interés en la realización de una nueva planificación en cada sesión, la herramienta en la que se debe basar la radioterapia adaptativa es el registro tridimensional deformable de estudios CT para radioterapia. El prototipo que se presenta en este artículo permite el registro de imágenes DICOM mediante algoritmos no rígidos, su visualización, la comparación cualitativa de los resultados mediante fusión de imágenes, selección de regiones de interés en las imágenes y el almacenamiento de resultados en formato DICOM, visualizables por cualquier otro lector. El empleo de esta estación de trabajo, en combinación con algoritmos de reconstrucción tridimensional y segmentación automática desarrollados dentro del grupo, supone una gran ayuda en los procesos previos de la planificación radioterápica.

1. Introducción

El cáncer es un término muy amplio, abarca más de 200 tipos de tumores. Se trata de la segunda causa de muerte más frecuente, por detrás de las enfermedades cardiovasculares [1]. Los tipos de cáncer más comunes en hombres son el cáncer de pulmón seguido del cáncer de próstata, colón y recto. Y en mujeres, el cáncer de pulmón, de mama, de colón y recto.

Para la aplicación de la radiación externa se pueden emplear diversas técnicas, entre las que cabe destacar la radioterapia tridimensional ajustada (3D-CRT) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT) (ver Fig. 1). Estas técnicas permiten la aplicación de mayores dosis de radiación en el tejido canceroso reduciendo la dosis en los tejidos sanos circundantes, ajustando las curvas de isodosis.

Antes de empezar con el tratamiento propiamente dicho, es preciso realizar una planificación del mismo. En el paso inicial de la planificación se programan los volúmenes a tratar para estimar la distribución de la dosis de radiación en los mismos, aplicando unos amplios márgenes de seguridad para intentar corregir las posibles deformaciones y traslaciones que puedan sufrir los órganos de la región dónde se encuentre el tumor (ver Fig. 2).

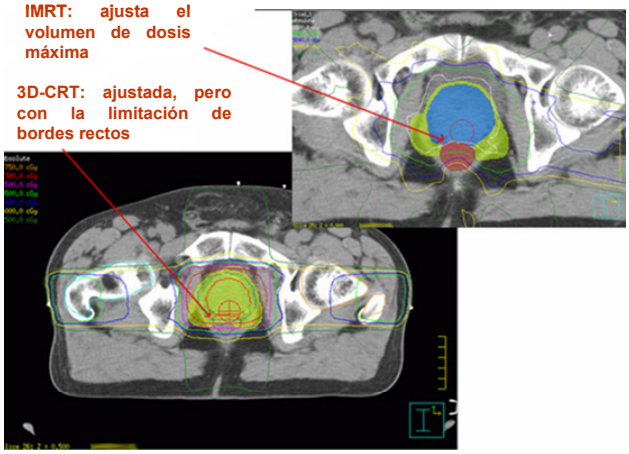


Figura 1. *Técnicas de radioterapia y curvas de isodosis obtenidas*

Actualmente, el proceso de delineación de los contornos de interés, proceso inicial de la planificación, se realiza manualmente, con lo que conlleva una gran cantidad de tiempo de trabajo por parte del especialista.

La radioterapia adaptativa supone la replanificación de las dosis aplicadas en cada una de las sesiones, de tal forma que los márgenes de seguridad puedan adaptarse mucho mejor a la situación de los volúmenes a tratar en el momento del tratamiento. Sin embargo, el tiempo necesario actualmente para la realización de cada planificación hace prohibitiva esta técnica si no se hace uso de ayudas en el tratamiento de imágenes, tanto en la forma de algoritmos automáticos de registro como de delineación o segmentación.

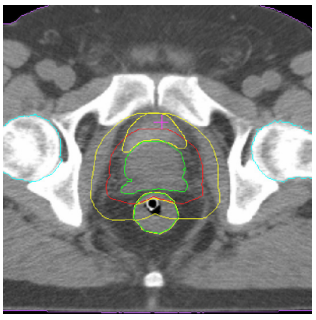


Figura 2. *Imagen CT con los órganos de riesgo contorneados y los márgenes de seguridad marcados.*

En el estado del arte se han encontrado diversas estaciones de trabajo muy versátiles como 3D Slicer [2] o MedicalStudio [3], orientadas a la planificación quirúrgica, que ofrecen multitud de opciones de procesamiento de imágenes médicas. Sin embargo, se ha optado por la realización de este prototipo como base para base para la creación de una aplicación clínica orientada a la radioterapia mediante la integración de algoritmos de procesamiento de imagen médica (reconstrucción tridimensional y delineación automática) propios del grupo de investigación [4].

El objetivo de este artículo es el diseño de un prototipo para una estación de trabajo que permite no sólo la comparación entre distintos métodos de registro no-rígido sino también el seguimiento, visualización, comparación, selección de determinadas regiones de interés, fusión y registro de imágenes para el seguimiento longitudinal de tratamientos en pacientes y la comparación entre individuos. Este prototipo es una versión inicial que, en conjunción con los algoritmos de reconstrucción tridimensional y segmentación automática, ofrecerá una gran ayuda en los procesos iniciales de planificación.

2. Material y métodos.

Para el diseño del prototipo se han empleado algoritmos disponibles en la librería de tratamiento de imágenes médicas ITK [5] desarrollada en C/C++ mientras que la interfaz de usuario se ha realizado en Fluid/FLTK, que permite un diseño muy gráfico e intuitivo de una interfaz gráfica de usuario.

2.1. Registro de imágenes

El registro de imágenes consiste en la obtención de una determinada transformación geométrica que permite poner en concordancia espacial dos imágenes: la imagen referencia (imagen de sesión) y la imagen modelo (imagen de planificación) [6].

Debido a que hay estructuras anatómicas en las zonas de interés que no sufren grandes traslaciones pero si padecen enormes deformaciones, se ha utilizado la combinación de técnicas de registro rígido y registro deformable. Mediante el registro rígido se alinean las estructuras óseas, de tal forma que los resultados obtenidos al aplicar después el registro deformable mejoran. El objetivo principal del registro deformable es la generación de un mapa de desplazamientos obtenido a partir de las relaciones locales entre las dos imágenes a registrar.

En la estación de trabajo se han usado tres métodos de registro deformable automáticos disponibles en la librería ITK y ampliamente utilizados y validados: Free Form Deformation (FFD), Demons y Finite Element Model (FEM). De tal forma que el usuario puede elegir entre cualquiera de los tres.

- El FFD [7] deforma el objeto modificando el espacio en el que se encuentra en lugar de modificar el objeto directamente. Se modela la deformación del objeto mediante la definición de una malla tridimensional uniforme de puntos de control. Estos se desplazarán con el fin de optimizar una métrica de similitud, proporcionando de esta manera una parametrización de la transformación.
- El algoritmo Demons [8] supone que los bordes de un objeto situado en la imagen referencia puede ser simulado como una membrana semipermeable con *demons* distribuidos a lo largo del contorno y que la imagen móvil es una red deformable cuyos vértices se modelan como partículas internas o externas. Cada *demons* actúa localmente situando el modelo deformable de partículas perpendicular al contorno, y la dirección en la que actúan depende de si la partícula es interna o externa.
- El algoritmo FEM[9] trata de encontrar soluciones de ecuaciones diferenciales parciales tomando en cuenta las deformaciones elásticas que se producen en la imagen fuente con respecto a la imagen referencia.

2.2. Secuencia de procesos

Las imágenes que se emplean para la realización de la planificación son generalmente imágenes de tomografía computerizada o imágenes de resonancia magnética.. En nuestro caso se han utilizado series de 40 cortes de tomografía computerizada, de 512 x 512 píxeles cada uno, con unas dimensiones de vóxel de 0.936x0.936x3 cm.

Siendo el tiempo de cálculo uno de los principales requisitos que debe cumplir la herramienta, se ha implementado un registro multirresolución, aumentando al mismo tiempo la efectividad, robustez y rapidez de nuestra aplicación. Para ello se divide la imagen volumétrica en diversas imágenes con distintos niveles de resolución.

El proceso general que se lleva a cabo para el alineamiento final de las imágenes está compuesto de diversas fases (ver Fig. 4):

1. Segmentación de estructuras óseas: en las imágenes de CT esta segmentación se puede llevar a cabo simplemente mediante una correcta umbralización. Este proceso es transparente al usuario y se realiza en todos los casos.

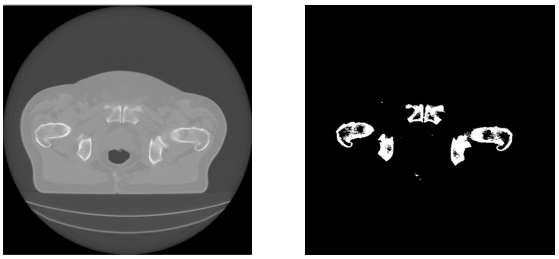


Figura 3.*Segmentación mediante umbralización.*

2. Registro rígido de las estructuras óseas de las dos imágenes: la transformación obtenida se aplicará a las imágenes originales del CT obteniendo un marco de referencia común en los dos casos. Como en el punto anterior, este proceso es transparente al usuario y se realiza en todos los casos.

3. Multirresolución: creación de las pirámides de imágenes en los dos casos. En este punto es el usuario el que tiene la libertad de elegir el número de niveles de multirresolución que necesite, teniendo en cuenta el algoritmo de registro que vaya a usar y el tiempo de cómputo disponible.
4. Registro no-rígido de las estructuras elásticas: en imágenes de tórax, abdomen y/o pelvis las deformaciones pueden ser muy significativas, por lo que no todos los algoritmos de registro serán capaces de modelarlas. Por esta razón se han seleccionado tres algoritmos diferentes, de manera que el usuario pueda seleccionar el más adecuado en cada caso.

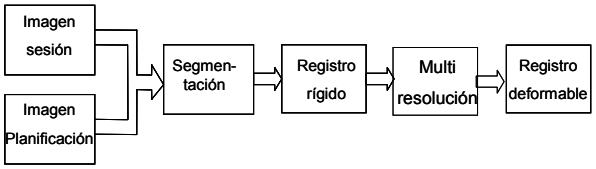


Figura 4.*Esquema de procesamiento.*

La transformación global generada en este proceso puede ser aplicada a las imágenes de la planificación original de manera que, en combinación con algoritmos de reconstrucción tridimensional y delineación automática, se obtenga una primera aproximación que sirva de ayuda a la planificación de la sesión diaria, o incluso una aproximación de la dosis real que ha recibido cada punto anatómico para la monitorización del tratamiento.

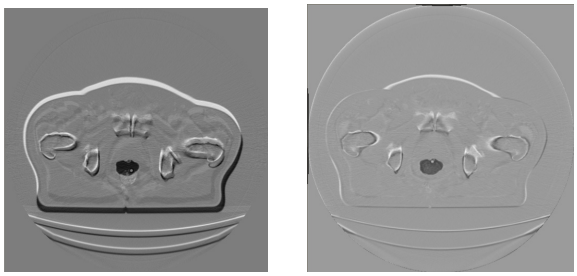


Figura 5.*Imagen diferencia antes y después del proceso de registro*

3. Diseño de la aplicación

En este apartado se pretende describir someramente la aplicación y al mismo tiempo resaltar algunas de sus limitaciones y trabajos futuros a realizar.

3.1. Formato de imagen

En la actualidad este prototipo trabaja con imágenes DICOM, permitiendo cargar todos los cortes de un estudio tomográfico mediante la selección de su directorio. Al mismo tiempo, la imagen registrada se puede almacenar en formato DICOM, permitiendo la visualización de los resultados en cualquier otro lector de archivos.

3.2. Visualización

En la pantalla principal (ver Fig. 6) se muestran todas las utilidades de visualización, permitiendo ver los cortes axiales, sagitales o coronales (según elección) de la imagen referencia, la imagen modelo y la imagen registrada. Para la evaluación visual subjetiva del resultado del registro está disponible un modo de visualización que permite fusionar la imagen referencia con la imagen registrada, de tal modo que las diferencias entre ambas queden resaltadas en tonos de color, significativamente diferente de las regiones comunes que se representan en tonos de gris.

3.3. Ventana de registro

En esta ventana lo que se permite es la selección del algoritmo de registro deseado y la modificación de sus parámetros más significativos, de manera que se puedan probar distintas opciones según el caso individual. También se permite la modificación de los niveles de multirresolución necesarios.

3.4. Selección de región de interés

Esta herramienta permite seleccionar sobre la imagen referencia una región de interés rectangular sobre la que centrar el registro, que se aplica sobre todos los cortes de la imagen referencia y de la imagen modelo registrada rígidamente, de manera que el tamaño de la imagen se reduce, reduciendo al mismo tiempo considerablemente el tiempo de ejecución (secciones 4 y 5 en la Fig. 6).

3.5. Evaluación clínica

Las implementaciones utilizadas de los algoritmos seleccionados han sido ampliamente testados y validados [10].

La usabilidad de la interfaz gráfica ha sido validada por expertos en radiofísica del Hospital de La Princesa, y se encuentra actualmente en fase de integración en el proceso clínico.

3.6. Mejoras y trabajos futuros

El prototipo que ha presentado es una etapa inicial que requiere mejoras para su uso óptimo en la rutina clínica:

- Módulo de evaluación: se debe ofrecer una nueva ventana que represente distintas métricas de evaluación cuantitativa y tiempo de cálculo para la comparación de los algoritmos.
- Lectura de otros formatos: actualmente sólo se pueden leer imágenes DICOM, pero es necesario poder trabajar con las imágenes con los contornos de los órganos de interés, a ser posible en formato DICOM-RT.
- Integración de algoritmos de reconstrucción tridimensional y de delineación automática creados por los autores, que permitirán la delineación automática de las estructuras de interés.

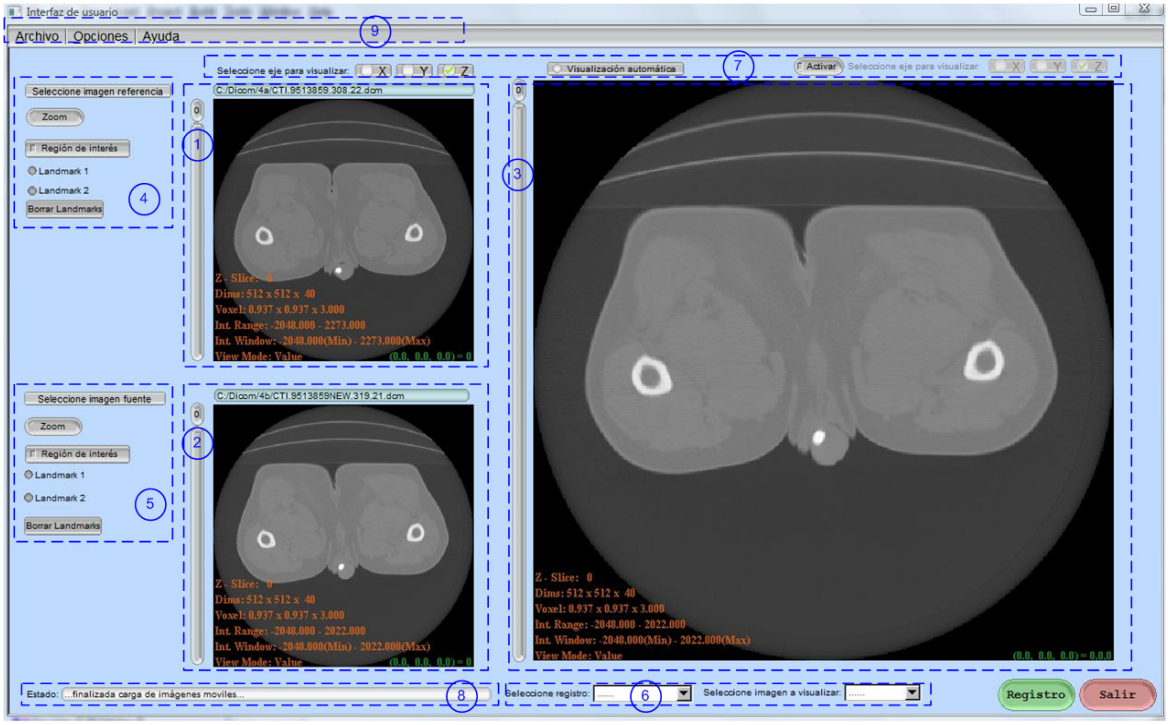


Figura 6.*Interfaz gráfica de la aplicación*

4. Conclusiones

La radioterapia adaptativa supone una mejora significativa en el tratamiento y seguimiento de pacientes con este tipo de patologías, por lo que el desarrollo de una herramienta que permita realizar sesiones de planificación de forma automática y rápida es importante.

Para automatizar el proceso de delineación de volúmenes de riesgo, de manera que disminuya el tiempo de planificación de cada sesión, son necesarios métodos de registro no-rígido y métodos de delineación automática

En este artículo, se muestra una estación de trabajo de registro no-rígido, que permite la selección entre tres algoritmos diferentes, la visualización y navegación en directorios DICOM, la comparación entre las distintas modalidades de registro implementadas y la selección de regiones de interés en las imágenes.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al Servicio de Radiofísica del Hospital Universitario de la Princesa por su colaboración en la realización de este trabajo.

Referencias

[1] Página web de la American Cancer Society.- Cancer Statistics 2008. http://www.cancer.org (Consultada: Junio 2008)

[2] D.Gering,, A. Nabavi, R. Kikinis, et al. "An integrated visualization system for surgical planning and guidance using image fusion and interventional imaging," in Proc. of the Medical image computing and computer assisted intervention (MICCAI 1999). London, UK: Springer-Verlag, pp. 809–818.

[3] D.G. Trevisan, V. Nicolas, B. Macq, L.P. Bedel. MedicalStudio: a medical component-based framework. Workshop de Imagens Médicas (WIM), 2007, Recife. Anais do Workshop de Imagens Médicas , 2007.

[4] B.Rodriguez-Vila, F.Gaya, F. del Pozo, F.Garcia-Vicente, E.J.Gomez. A new geometrical method for 3D evaluation of non-rigid registration methods for radiotherapy in prostate cancer. XXII Intenational Congress and Exhibition Computer Assisted Radiology and Surgery, Barcelona (Spain), Junio 2008.

[5] L. Ibáñez, H. Schroeder, L. Ng, J. Cates, the Insight Software Consortium. *The ITK Software Guide. Second Edition. Updated for ITK version 2.4.*2005

[6] D.LG Hill, P.G. Batchelor, M. Holden, D.J Hawkes. *Medical image registration,* Physics in medicine and biology nº46, 2001

[7] Z. Xie, G.E. Farin. *Image Registration Using Hierarchical B-Splines.* IEEE Transactions on visualization and computer graphics, vol 10, nº 1, 2004

[8] B Rodríguez-Vila, J Petterson, M Borga, F García-Vicente, E J. Gómez, H Knutsson. *3D Deformable Registration for Monitoring Radiotherapy Treatment in Prostate Cancer. Proceedings of XV SCIA*, 2007. (ISBN: 9783540730392)

[9] H. Zhong, T. Peters, J.V Siebers. *FEM-based evaluation of deformable image registration for radiation therapy* .Physics in Medicine and Biology, nº52. 2007.

[10] B.Rodríguez Vila, E.J.Gómez Aguilera, F.García Vicente. Evaluación de métodos de registro no-rígido de imágenes CT para la monitorización de terapias de radiación en cáncer de próstata. XXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, Cartagena (España). Mayo 2007. (ISBN 84-612-0369-7) pp 5-9

Sensor para la medida mínimamente invasiva de temperatura en terapia óptica basado en fluorescencia

R. Díaz Ruiz, F. Fanjul Vélez, N. Ortega Quijano, J. L. Arce Diego

Grupo de Técnicas Ópticas Aplicadas, Departamento de Tecnología Electrónica, Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria), España; ffanjul@teisa.unican.es, jlarce@teisa.unican.es

Resumen

Dado que la exposición excesiva a la radiación puede ocasionar efectos no deseados en un tejido biológico, en terapia óptica se hace necesario desarrollar métodos de medida de temperatura específicos. El control de la temperatura de un tejido irradiado es de capital importancia en técnicas de tratamiento como la termoterapia, la hipertermia y la terapia fotodinámica. Aunque existen técnicas para la medida de temperatura en otros campos científicos con grandes prestaciones, la necesidad de contacto y el hecho de ser invasivas no las hace en general idóneas para su aplicación en un entorno biomédico. En este trabajo se propone una técnica de medida de temperatura mínimamente invasiva, basada en la emisión fluorescente, para monitorizar procesos en tratamiento de tejidos biológicos mediante terapia láser. El sensor puede integrarse en un endoscopio y la selección del material idóneo permite alcanzar valores de exactitud de décimas de ºC en el rango de medida.

1. Introducción

Durante la aplicación de terapias ópticas es muy importante controlar de forma mínimamente invasiva la temperatura [1]. Las técnicas más tradicionales de medida de temperatura basadas en termopares, semiconductores y termistores son las que han demostrado mayor exactitud en la medida, especialmente los semiconductores, pero su carácter invasivo hace desaconsejable su aplicación en terapia óptica [2]. Las sondas de medida de temperatura o termómetros basados en radiación, son los únicos que permiten medidas sin contacto, y su carácter no invasivo sería de gran utilidad, pero su falta de exactitud, sobre todo cuando se integran en endoscopios, hace que se descarte su empleo en terapia óptica [2]. Existe por lo tanto la necesidad de proponer y seleccionar nuevas técnicas de medida de temperatura que necesiten de un contacto mínimo, no interfieran con el tejido a medir, y se puedan implementar con facilidad sobre una fibra óptica e introducir por uno de los canales de un endoscopio.

En este trabajo se propone la técnica y se selecciona el material idóneo para la implementación de un sensor de temperatura basado en fluorescencia en aplicaciones específicas de terapia óptica. En primer lugar se introduce el daño térmico y se tratan los conceptos básicos que relacionan la temperatura y el tiempo de exposición que provocan daño en el tejido para poder justificar la selección del sensor de temperatura óptimo. A continuación se analiza la técnica basada en el análisis de la emisión fluorescente para el cálculo de la temperatura. Se establecen los principios físicos de la fluorescencia y los parámetros de caracterización que relacionan dicho proceso con la medida de la temperatura. Finalmente se realiza un estudio comparado de los diferentes materiales fluorescentes en el rango de temperatura de medida de interés con el fin de seleccionar el más adecuado para implantarlo en un sensor de fibra óptica.

2. El daño térmico en terapia óptica

El comportamiento característico de los modelos de daño térmico es a grandes rasgos, el siguiente [3]: por debajo de un umbral de temperatura, la tasa de acumulación de daño es prácticamente despreciable; esta tasa se incrementa fuertemente una vez que se sobrepasa este umbral de temperatura y los daños ocasionados comienzan a ser irreversibles; de ahí la importancia de controlar de modo preciso la temperatura inducida en el tejido. Dependiendo de la aplicación terapéutica estos umbrales varían considerablemente ya que algunos de ellos buscan deliberadamente la destrucción de tejidos mientras que otros se limitan a aumentar la temperatura de zonas concretas.

Para tejidos *in vivo* se suele hacer un estudio de la temperatura necesaria para alcanzar la fibrosis muscular. Esta metodología ha sido utilizada por gran número de autores para calcular la energía de activación de las células utilizando el análisis de Arrhenius [3, 4]. Por encima del punto de ruptura de la gráfica de Arrhenius, la tasa de células que mueren se duplica para cada grado de incremento de la temperatura. Si nos encontramos a temperaturas por debajo del punto de ruptura, la tasa de muerte de células decrece en un factor de 4 a 6 por cada grado que decrece la temperatura. Por ejemplo, para valores de temperatura de entre 44-47ºC los tejidos humanos presentan una energía de activación de 182,2 kcal/mol, mientras que si se incrementa la temperatura hasta el rango de 47-60ºC se reduce a 95,78 kcal/mol. Utilizando estos datos se puede modelar la tasa de daño térmico aplicando el modelo de Arrhenius [3, 4]. A partir de aproximadamente 47ºC, punto de cambio de su energía de activación, el incremento de la tasa de daño es considerable. La medida de la temperatura es por lo tanto clave para el control de la terapia óptica, con lo que se ha de evitar que el tejido sobrepase cierta temperatura si no se desea causar daños irreversibles, y para aquellas aplicaciones que pretendan destruir tejido, como la hipertermia, se ha de controlar igualmente para

determinar el tiempo de exposición y no rebasar ciertos límites. Estas aplicaciones tienen un rango de trabajo limitado, aproximadamente entre 40 y 60ºC, por lo que los sensores de temperatura disponibles para su medida han de dar buenas prestaciones en ese rango de temperatura. La hipertermia fotoinducida, terapia óptica que busca la destrucción del tejido, eleva la temperatura del tejido hasta alcanzar los umbrales del daño irreversible (en torno a 55-60ºC) y necesita en todo momento un seguimiento de la temperatura de la superficie del tejido para evitar excesos de exposición y daños no deseados en tejidos adyacentes. Este control de la temperatura debe ser tan preciso como sea posible, aunque puede soportar una incertidumbre de cálculo de hasta aproximadamente 0.5 ºC, margen dado por la determinación del umbral de daño irreversible en función del tiempo [4].

3. Los mecanismos de la fluorescencia

La fluorescencia se origina cuando un electrón salta a un nivel energético superior singlete, sufre una conversión interna y, al retornar a su estado fundamental, lo hace radiando a una longitud de onda visible. De este modo el retorno a su estado fundamental genera la emisión de un fotón. Las tasas de emisión fluorescente están alrededor de 10^8 s^{-1} [5, 6]. Otro fenómeno que se puede producir es que el estado excitado sufra una conversión de su *spin* hacia el primer estado triplete (cruce entre sistemas) desde el que el retorno hacia el estado fundamental esté prohibido. En estas condiciones el retorno se hace más lento y las tasas de emisión fosforescente crecen hasta valores de microsegundos o incluso segundos [6].

Los procesos que suceden en el intervalo de tiempo entre la excitación/absorción y la emisión fluorescente suelen representarse por el diagrama de Jablonski, ver Figura 1. Dicho diagrama se emplea para representar diversos procesos moleculares que ocurren a partir de estados moleculares excitados y la emisión fluorescente es uno de ellos. En la Figura 1 se puede observar la excitación $h_{\upsilon A}$, el salto al nivel superior, junto a la conversión interna que lo hace caer a niveles energéticos inferiores desde los que vuelven al estado fundamental emitiendo un fotón $h_{\upsilon F}$. En el caso del cruce intersistémico el retorno al estado fundamental se realiza desde un estado energético triplete produciéndose una emisión más lenta al ser una transición prohibida $h_{\upsilon P}$ [6].

3.1. Vida media Fluorescente y Eficiencia Cuántica

La vida media fluorescente y la eficiencia cuántica son probablemente los aspectos más importantes en la caracterización de los medios que presentan fluorescencia o fluoróforos. La eficiencia cuántica *Q* es la relación entre los fotones emitidos y fotones absorbidos y está definida por la ecuación [6]

$$Q = \frac{\Gamma}{\Gamma + k_{nr}}, \qquad (1)$$

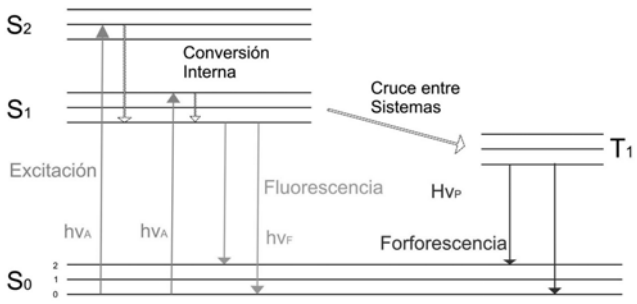


Figura 1. *Diagrama de Jablonski.*

donde, Γ es la tasa de emisión del fluoróforo y k_{nr} es la tasa de caída no radiativa al estado fundamental.

Por otro lado, el tiempo de vida medio fluorescente τ determina el tiempo de que el fluoróforo dispone para interactuar o difundirse en su entorno, y por tanto, el tiempo en el que está presente la emisión fluorescente. Para el cálculo del tiempo de vida del estado excitado se observa el tiempo que necesita la molécula para retornar del nivel energético superior al nivel fundamental. Un valor genérico de esta vida media puede estar alrededor de 10 ns y se define como [6]:

$$\tau = \frac{1}{\Gamma + k_{nr}} \qquad (2)$$

3.2. Dependencia de los tiempos de vida medios con la temperatura

La desactivación de la intensidad de la fluorescencia, o *quenching*, puede deberse a multitud de factores. El *quenching* por colisión ocurre cuando el fluoróforo situado en un estado excitado se desactiva al contactar con otra molécula en solución (*quencher*). El fluoróforo retorna al estado fundamental, al interaccionar con la molécula que provoca la desactivación, sin emitir un fotón y sin sufrir ninguna alteración química. Esto se traduce en una disminución de la intensidad fluorescente al reducirse la cantidad de fluoróforos en estados excitados que puedan emitir radiactivamente. Esta disminución se emplea para la medida o detección de diversos procesos dinámicos que hacen variar el tiempo de vida fluorescente como puede ser la temperatura. La espectroscopia basada en el tiempo de vida fluorescente se utiliza para la medida de fenómenos físico-químicos con carácter transitorio. La independencia de la intensidad del haz de luz con respecto a la concentración y su flexibilidad en la medida hacen de su cálculo una técnica apropiada para la termometría basada en fibra óptica. Se ha observado que la curva de decaimiento de la intensidad fluorescente tiene un comportamiento exponencial descendente con el tiempo que es sensible a la temperatura.

Un termómetro de fibra óptica utiliza la dependencia de los tiempos de vida fluorescente con la temperatura para obtener una medida de la misma. Este tipo de termómetros presenta una serie de ventajas respecto a otros. Una de ellas es su inmunidad eléctrica y electromagnética debido a su no conductividad eléctrica.

Otra de las ventajas es que el reducido tamaño de las sondas, el grosor de una fibra óptica, y su baja atenuación permite realizar medidas a distancia y en lugares de difícil acceso donde otro tipo de sondas no tendría cabida. Esto los hace candidatos para situaciones en las que no se tiene acceso directo a la superficie a medir y se requiere de una técnica relativamente no invasiva de medida.

4. Cálculo de la temperatura a partir del tiempo de vida fluorescente

En este caso la técnica más utilizada para la medida de temperatura, consiste en excitar la sustancia fluorescente con una haz de luz de alta intensidad (por ejemplo, un haz de láser) y generar una emisión fluorescente que previamente se ha parametrizado. Para una correcta calibración del sistema se ha de conocer el valor de τ en el rango de temperatura de trabajo de la manera más precisa posible. Para una correcta medida de la temperatura se precisa de una sustancia fluorescente muy sensible a la temperatura, una curva de calibración del tiempo fluorescente lo más exacta posible y un sistema de medida de tiempos con un margen de error lo más pequeño posible [6].

Para la caracterización de los materiales fluorescentes hay que tener en cuenta el rango de temperatura, la frecuencia de excitación-emisión óptica y la exactitud alcanzada. Si se utiliza el tiempo de vida fluorescente para determinar la temperatura, cuanto mayor sea el coeficiente térmico del tiempo de vida mayor será la resolución disponible y, por tanto, mayores posibilidades de incrementar su exactitud. Así, materiales con un tiempo de vida fluorescente elevado son los idóneos y los candidatos para su implantación. Entre este tipo de materiales se encuentran cristales dopados con Cr^{3+} como el $Cr:Al_2O_3$ (rubí), el $Cr:YAlO_3$ o el $Cr:MgAl_2O_4$. Estos materiales poseen tiempos de vida fluorescente elevados, emisión fluorescente en el espectro visible y una elevada temperatura de fusión. Presentan una emisión fluorescente elevada si la longitud de onda de excitación está alrededor de 520 nm emitiendo entre los 680 nm y los 750 nm, espectro para el que la variedad de fotodetectores es muy amplia [7].

5. Selección del material sensor

Una vez definidos los principios básicos del sistema de medida propuesto se procede a la selección del material sensor idóneo. Para ello en primer lugar se ha de calibrar su tiempo de vida fluorescente τ en el rango de temperaturas de medida de modo que se pueda establecer una relación tiempo-temperatura. Estudios experimentales han conseguido determinar su tiempo de vida fluorescente entre 35 y 60ºC [7]:

$$Cr : Al_2O_3\ (Rubí) \rightarrow \tau = 6.71 - 0.010T$$

$$Cr : MgAl_2O_4 \rightarrow \tau = 19.93 - 0.037T \qquad (3a, b, c)$$

$$Cr : YAlO_3 \rightarrow \tau = 63.45 - 0.075T$$

Estas expresiones establecen una relación lineal con la temperatura a partir de la medida del tiempo de vida fluorescente, y el material con mayor sensibilidad térmica será a priori el más idóneo. La intensidad de emisión fluorescente I decae de forma exponencial en función del tiempo de vida fluorescente que varía con la temperatura de la forma [8]:

$$I = I_0 \exp(-\frac{t}{\tau_1}) + I'_o \exp(-\frac{t}{\tau_2}) \qquad (4)$$

donde, τ_1 es el tiempo de vida fluorescente e I_0 su intensidad inicial, τ_2 es un tiempo de vida que depende de factores como dopados y emisiones fosforescentes que en la mayor parte de los casos puede ser despreciado e I'_0 es su intensidad inicial. Una mayor sensibilidad térmica se traduce en un rango de tiempos mayor entre temperaturas y por lo tanto en una resolución mayor del sensor.

Sin embargo, estos datos no son plenamente representativos si no se tiene en cuenta el sistema de medida temporal necesario. La exactitud de la medida depende del nivel de precisión de la aproximación analítica del modelo y de la exactitud de la medida de tiempos. Para ello se ha desarrollado un software en Matlab® que permite calcular las prestaciones del sensor para los diversos materiales. Una vez se tiene perfectamente calibrado el material fluorescente, la fuente de error proviene de los dispositivos de medida temporal. Por ejemplo, para un dispositivo de medida que sea capaz de alcanzar una resolución de 0.001 ms, y una incertidumbre de medida de 0.001 ms se pueden obtener unos resultados excelentes. En la figura 2 se muestra una comparativa de la distribución del error de la medida en el rango de temperatura comprendido entre 35 y 60ºC para cada uno de los materiales.

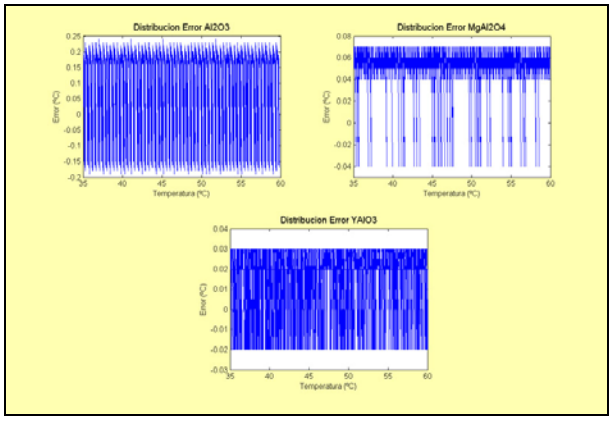


Figura 2.*Error máximo cometido en la medida de temperatura*

Como puede verse en la figura 2, los resultados obtenidos a partir del $YAlO_3$ son superiores al resto. Las simulaciones obtienen un valor medio de error de ±0.024ºC para el $YAlO_3$, ±0.175ºC para el Al_2O_3 y ±0.056ºC para el $MgAl_2O_4$. Con estas condiciones de medida cualquiera de ellos podría servir como material sensor. Sin embargo, cuando las prestaciones de la medida temporal decrecen estos resultados varían sustancialmente. En la tabla 1 se presenta el nivel de exactitud de la medida a partir de los niveles de exactitud de la medida temporal, la resolución térmica y temporal de la medida que se han obtenido en el modelo del

sistema sensor simulado para los materiales seleccionados. El $Cr:YAlO_3$ es el que ofrece mejores resultados, así para un margen de error temporal de 100 µs puede alcanzar una exactitud de medida de ±0,024 ºC.

Material	Resol. Temporal (mseg)	Resol. Térmica (ºC)	Exactitud Medida Tiempo (mseg)	Exactitud Medida Temperatura (ºC)
$Cr:YAlO_3$	0.001	0.01	± 0.001	± 0.024
	0.01	0.01	± 0.01	± 0.225
	0.1	0.01	± 0.1	± 2.249
$Cr:MgAl_2O_4$	0.001	0.01	± 0.001	± 0.175
	0.01	0.01	± 0.01	± 0.457
	0.1	0.01	± 0.1	± 4.539
$Cr:Al_2O_3$	0.001	0.01	± 0.001	± 0.056
	0.01	0.01	± 0.01	± 1.683
	0.1	0.01	± 0.1	± 16.992

Tabla 1. *Comparativa de resultados para los distintos parámetros de medida*

En la Figura 3 se presenta una evolución de las medidas obtenidas con los tres materiales respecto a la medida real para una exactitud de medida temporal de ± 0,001 ms. La evolución lineal del error cometido se debe a que la calibración del tiempo de vida también es lineal y la influencia del error temporal en la medida influye del mismo modo en todo su rango de funcionamiento. La Figura 4 muestra las medidas obtenidas frente a la temperatura real para los diferentes materiales y una exactitud temporal de 0.020333 ms.

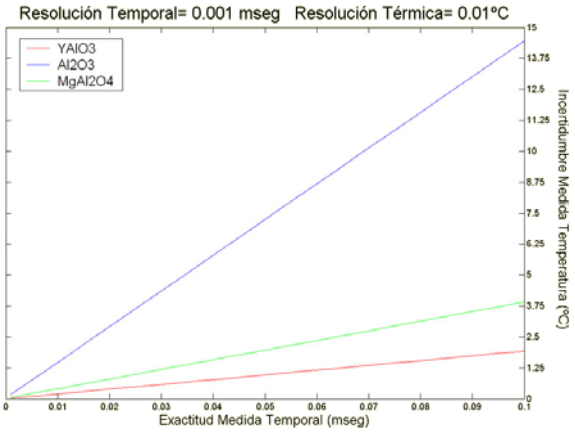


Figura 3. *Incertidumbre de error en la medida de la temperatura en función de la medida temporal (Matlab®).*

6. Conclusiones

En este trabajo ha quedado demostrada la importancia de establecer un sistema de medida de temperatura durante la terapia óptica. Los efectos provocados por la incidencia de un haz de luz sobre un tejido se traducen en un aumento de la temperatura que ha de ser controlado para evitar daños no deseados. Este aumento debe estar en el rango 40ºC a 60ºC y su control ha de hacerse con una exactitud por debajo de 0.5ºC. Los termómetros basados en el análisis de emisión fluorescente necesitan de contacto mínimo para la medida y su interferencia con el tejido es prácticamente nula. Dado el diámetro de una

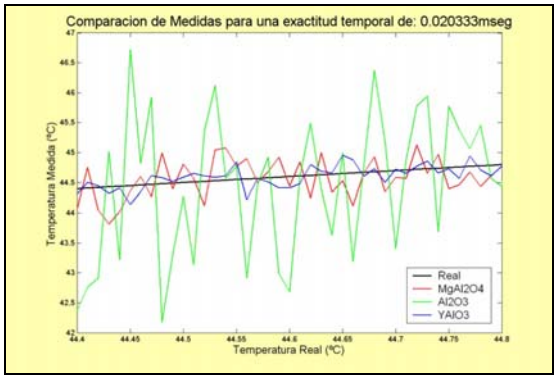


Figura 4. *Medidas de temperatura para varios materiales modeladas mediante Matlab®.*

fibra óptica su integración en el canal de trabajo de un endoscopio sería relativamente sencilla. Los resultados obtenidos empleando $Cr:YAlO_3$ en el extremo de la fibra óptica puede dar lugar a termómetros capaces de alcanzar valores de exactitud de ± 0,1 ºC con sistemas de medida temporal de prestaciones medias. Si los sistemas de medida temporal alcanzan valores de error del orden de microsegundos, situación ésta posible, se podrían obtener niveles de exactitud de décimas de ºC.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto TEC2006-06548/TCM del Ministerio de Educación y Ciencia español.

Referencias

[1] Vo-Dinh T. Biomedical Photonics Handbook. CRC Press, 2003.

[2] Webster JG. The Measurement, Instrumentation, and Sensors Handbook. John Wiley & Sons, 1991

[3] Welcht AJ. Optical-Thermal Response of lasr-Irradiated Tissues. Plenum Publishing Corporation, 1995.

[4] Fanjul Vélez F, Arce Diego JL. Predictive analysis of thermal distribution and damage in thermotherapy on biological tissue. *Proceedings of SPIE*, vol 6593, 2007, pp 659309-1/659309-9.

[5] Farrell TJ, Hawkes RP, Patterson MS, Wilson BC. Modeling of photosensitizer fluorescence emission and photobleaching for photodynamic therapy dosimetry. *Applied Optics*, vol 37, num 31, 1998, pp 7168-83.

[6] Grattan KT, Zhang ZY. Fiber Optic Fluorescence Thermometry. Chapman & Hall, London, 1995.

[7] Aizawa H, Katsutama T, Kiyokowa N, Nishikawa T, Sasagawa T, Komuro S, Morikawa T, Ishizawa H, Toba E. Evaluation of Cr-doped yttrium aluminum garnet crystals for hybrid fiber-optic thermometer application. *Measurement* 39, 2006, 147-152.

[8] Aizawa H, Katsutama T, Komuro S, Morikawa T, Ishizawa H, Toba E. Fibre-optic thermometer using sensor materials with long fluorescence lifetime. *Measurement Science and Technology* 15, 2004, 1484-89.

Las Recursos Humanos en Ingeniería Biomédica: Universidades y su Influencia

L. Yabar Escribanel[1], D. García Romero[1], E. Villavicencio Chamorro[1]

[1] Grupo de Investigación y Desarrollo en Ingeniería Biomédica, UTP, Lima, Perú, (lyabar@utp.edu.pe , 002019@utp.edu.pe , u2eavch@yahoo.es)

Resumen

Los recursos humanos especializados en el desarrollo y la gestión de tecnologías en salud aplicados a los ámbitos de acción de la ingeniería biomédica requieren de una formación responsable por parte de las universidades. Asimismo, las instituciones que brindan soporte distinto a la formación, requieren de un adecuado desempeño de actividades, ya que éstas últimas también influyen en el desarrollo de la Ingeniería Biomédica. El presente trabajo describe en orden cronológico las actividades realizadas por diferentes universidades e instituciones públicas y privadas en los diferentes ámbitos que han influenciado en el desarrollo actual de la ingeniería biomédica en el Perú.

1. Introducción

Las actividades vinculadas a la Ingeniería Biomédica (IB) en Perú surgen en los años 1975 con creación de la Asociación Peruana de Ingeniería Biomédica (APIB). Sin embrago, es a partir de 1998 que alguna universidades e instituciones de Perú comienza a realizar actividades en IB. Por ejemplo: En los años 1994 y 1995 se tiene la visita del Dr. Máximo Valentinuzzi (UNT) a la Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP). El año 1998, se inicia la Maestría en IB de la PUCP. El mismo año, la Universidad Particular Cayetano Heredia crea la "Licenciatura en Equipos Médicos", en la actualidad no esta vigente. El año 2000, el Instituto Especializado de Salud del Niño solicita al autor crear la primera Unidad de Ingeniería Clínica, aprobándose e iniciándose su funcionamiento en Marzo del 2000; en la actualidad se encuentra en funcionamiento [1]. El año 2004, la Escuela Académica de Post grado de la Facultad de Ingeniería Electrónica y Eléctrica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), encarga al autor crear la primera Diplomatura en Ingeniería Clínica (nivel post grado), aprobándose en Diciembre del 2004 e iniciándose su funcionamiento en Septiembre del 2005. El año 2004, la PUCP decide crear el Instituto de Ingeniería Clínica y Gestión de tecnología, actualmente se encuentra en funcionamiento, y una unidad de Gestión de tecnología en un hospital de Lima (actualmente no esta en funcionamiento). El año 2005 la Universidad Tecnología del Perú a través del Centro de Investigación y Desarrollo en Ingeniería, autoriza al autor para crear el Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica, grupo que hasta la actualidad viene funcionando.

2. Metodología

Para el presente trabajo, se realizo un seguimiento desde el año 1995 a la fecha de las diferentes actividades vinculadas a la IB que han realizado y están realizando diferentes instituciones públicas y privadas del Perú en varios ámbitos. A continuación se describe la situación actual en cada uno de los ámbitos siguientes:

2.1. Ámbito Académico nivel pre grado y post grado

- Recursos físicos y Material Bibliográfico:

En pre grado la mayoría de las universidades cuenta con adecuados: ambientes físicos, laboratorios con hardware y software, para el inicio de la enseñanza de la IB. En post grado los laboratorios no poseen adecuado hardware y software especializados para que los alumnos de post grado desarrollen sus trabajos en IB. En las Facultades de Ingeniería Electrónica hay carencia de material bibliográfico especializado, la mayoría es adquirida vía Internet, solamente una sola universidad (PUCP) invierte anualmente cierto presupuesto para la adquisición del material bibliográfico, pero esta inversión no cubre la cantidad bibliográfica que se requiere por alumno.

- Plana docente y Cursos pre grado:

En pre grado conformada por ingenieros electrónicos titulados que han adquirido experiencia en el mantenimiento de equipos médicos. Existen pocos profesionales que han realizados estudios de post grado en IB en el exterior. En post grado conformada por algún profesional con estudios de post grado (no necesariamente en IB) de la propia universidad, el resto de la plana docente se completada con profesionales externos de otra universidad u empresa. A partir del año 1996, diversas universidades de la capital (Lima) y del interior de nuestro país fueron creando cursos electivos o programas (licenciatura) vinculados a la IB (ver tablas 3, 4, 5, 6).

- Trabajos prácticos, proyectos, tesis pre grado y Publicaciones:

En pre grado desde 1996 a la fecha, son escasos los trabajos prácticos que se desarrollan en los cursos electivos que ofrecen las universidades. La escasez de producción de tesis es notoria. Caso contrario ocurre con los proyectos, ya que cada año una que otra universidad esta generando algún proyecto. En post grado derivado de la maestría de la PUCP, hasta el año 2002 solamente existían tres (03) tesis aprobadas. En pre grado la mayoría de publicaciones son derivadas de la generación de los proyectos, y publicadas en el Congreso Anual que

nuestro país realiza, este congreso se denomina "Congreso Internacional de Ingeniería Eléctrica, Electrónica y Sistemas - INTERCON", en el cual existe el área solamente el área temática de Bioingeniería, contrariamente esto no ocurre en los en Congresos Internacionales especializados en la IB. En post grado, tanto la PUCP y la UNMSM han comenzado a realizar publicaciones a partir del año 2004 en Congresos Internacionales de IB, según anuarios consultados de estos congresos.

- Grupos pre grado y Diplomado – Maestría, Costos:

Desde 1996, específicamente en las Facultades de Ingeniería Electrónica se han venido creando grupos en IB, básicamente debido a la propia iniciativa de los alumnos de pre grado, que tienen el interés de relacionar la ingeniería electrónica con la medicina a través de actividades de laboratorios, trabajos prácticos y proyectos que despierten su interés. El año 1998 se inicia la maestría en IB de la PUCP, actualmente se dicta. El 2000 la PUCP dicta una diplomatura de corta duración (2 meses) vinculado a la gestión de la tecnología, actualmente no se dicta. El 2003 la PUCP dicta un diplomado virtual de corta duración vinculado a la gestión de la tecnología, actualmente no se dicta. El 2005 se inicia la diplomatura en Ingeniería Clínica en la UNMSM, actualmente esta diplomatura cambio al nombre de Diplomatura en Ingeniería Electrónica aplicada a Equipos Médicos, tenemos conocimiento que se cerrará por carencia de alumnos. Las universidades públicas pueden manejar una mensualidad promedio de USD $100 dólares americanos (Diplomatura UNMSM), mientras que las privadas pueden manejar una mensualidad promedio de USD $350 dólares americanos (Maestría PUCP).

2.2. Ámbito Laboral

Hasta la fecha en el Ministerio de Salud (MINSA) no existe unidad orgánica que se encargue de normar, planificar, regular, controlar, distribuir, supervisar, y evaluar actividades vinculantes a la IB. Existen un promedio de 300 empresas dedicadas a la comercialización de Bienes y Servicios en equipos médicos, y un promedio de 120 empresas químicas farmacéuticas, la mayoría concentrada en la capital. Algún personal profesional o técnico de estas empresas no cuentan con base o especialización en alguna área de la IB, la capacitación parcialmente es en fábrica. No existe en nuestro país una industria de instrumentos y equipos médicos. Existen esfuerzos personales de algunos profesionales que realizan un ensayo de algún prototipo tomando como referencia algún equipo médico que ya existe, básicamente para abaratar costos.

2.3. Ámbito Apoyo y Promoción Interno (Nacionales)

La función del Consejo Nacional en Ciencia y Tecnología es promocionar y financiar proyectos o trabajos de investigación previamente seleccionados, es un organismo dependiente del estado. Desde el 1997 comenzó a financiar proyectos vinculados a la IB de acuerdo a su selección, actualmente no financia debido ha que el gobierno de turno tiene priorizado otras áreas. El Colegio de Ingenieros del Perú, aglomera diferentes profesionales a través de sus distintos capítulos, el capitulo de Ingeniería Electrónica es el que mas se identifica con los profesionales vinculados al mantenimiento de equipos médicos. Sin embargo, no realiza actividades vinculantes a la IB en forma permanente. La Asociación Peruana de Ingeniería Biomédica, actualmente no posee asociados, ni realiza actividad alguna, posee un presidente y un secretario solamente. Sin embargo, tiene presencia en los diferentes eventos internacionales, como por ejemplo: el CORAL (Consejo Regional de Ingeniería Biomédica para América Latina).

2.4. Ámbito Apoyo y Promoción Externo (Internacionales)

Los organismos internacionales, tales como: OEA, ONU, OPS, BID, UNICEF cumplen un papel meramente informativo y consultivo, que poco han contribuido a cambiar y concientizar a los gobiernos de turno en la necesidad de incorporar políticas vinculadas a las actividades de la IB, contrariamente a lo que ocurre en los países de Centro América. Una descripción breve podemos realizar la actuación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) con sede en Lima, desde 1995 a la fecha, ya que su personal consultor no fomenta actividades vinculadas a la IB, el apoyo y promoción de estos consultores se vincula a las universidades privadas, no brindando oportunidades de apoyo a las universidades estatales para cualquier actividad que requiera.

3. Resultados

Para la presente publicación se consultaron las páginas Web de veinte universidades las más destacadas de nuestro país (12 universidades de régimen estatal y 08 universidades de régimen privado). Encontrándose datos relevantes y relacionados a la Ingeniería Biomédica en los niveles pre grado (03 régimen estatal, 07 régimen privado) y post grado (01 régimen estatal, 01 régimen privado) respectivamente. También se investigo estos datos en universidades extranjeras de referencia en pre y post grado en Ingeniería Biomédica, comprobándose el retraso que tiene nuestro país en la formación de RR. HH. A continuación se presentan cuadros de lo antes indicado:

Nombre Universidad	PUCP	UNMSM
Provincia	Lima	Lima
Régimen	Privada	Estatal
Facultad	Ciencias e Ingeniería	Ingeniería Electrónica y Eléctrica
Año de creación	1998	2005
Nombre	Maestría en Ingeniería Biomédica	Diplomado en Ingeniería Electrónica aplicada a Equipos Médicos
Modalidad	Presencial	Presencial
Duración (años)	2	1
Docente/ post grado	Si / Parcial	Si / Parcial
T. H. A.	400	510

H. C. N.	18:00 a 22:00	18:00 a 22:00
H. T. / H. P. C.	Si / No	Si / Si
A. M. A. P.	6	8
M. P. A. (USD $)	350	100
P. C. N. / I.	casual / casual	NF

Tabla 1. *Universidades Diplomado – Maestría - Post Grado*

Años	1998	1999	2000	2001	2002
Ingresantes	10	8	5	5	6
Egresados 1998 al 2002			10		
Tesis aprobadas al 2002			3		

Tabla 2. *Número de ingresantes, egresados, tesis periodo 1998-2002 Maestría en Ingeniería Biomédica – PUCP*

Nombre Universidad	Nacional Mayor de San Marcos	Nacional Federico Villarreal	San Antonio Abad
Provincia	Lima	Lima	Cusco
Facultad	Ingeniería Electrónica	Ingeniería Electrónica	Ingeniería Electrónica
Año creación	1999	2002	1998
Nombre del curso	Instrumentación Biomédica	Electromedicina	Biomédica
Modalidad	Electivo	Electivo	Electivo
Docente / Post grado	Si / Si	Si /No	Si / No
H. T. / H. L.	4H / No	3H/ No	NF / NF
A. x S.	12	12	NF
G. T. P.	Si	NF	NF
G. P.	Si	NF	NF
P. C. N. / I.	casual / casual	NF	casual / No
Grupo I&D	No	NF	No

Tabla 3. *Universidades Régimen Estatal – Curso de pre grado*

Nombre Universidad	Tecnológica del Perú	Católica de Santa María	Peruana de Ciencias Aplicadas
Provincia	Lima	Arequipa	Lima
Facultad	Ingeniería Electrónica	Ingeniería Electrónica	Ingeniería Electrónica
Año creación	2005	1998	2003
Nombre del curso	Instrumentación Biomédica	Bioelectrónica	Bioingeniería
Modalidad	Electivo	Electivo	Obligatorio
Docente/ Post grado	Si / Si	NF	Si / No
H. T. / H. L.	3H / 7H	NF	5H / No
A. x S.	12	NF	20
G. T. P.	Si	NF	No
G. P.	Si	NF	Si
P. C. N. / I.	casual / casual	NF	casual / No
Grupo I&D	Si	No	No

Nombre Universidad	Pontificia Católica del Perú	Ricardo Palma	San Martín de Porras
Provincia	Lima	Lima	Lima
Facultad	Ciencias e Ingeniería	Ingeniería Electrónica	Ingeniería Electrónica
Año creación	1996	2000	2002
Nombre del curso	Elementos de Ingeniería Biomédica	Electrónica Medica y Señales Biológicas	Instrumentación y Medidas Biomédicas
Modalidad	Electivo	Electivo	Electivo
Docente / Post grado	Si / Si	Si / Si	Si / No
H. T. / H. L.	2H / 1.5H	3H / 2H	3H / No
A. x S.	10	12	15
G. T. P.	No	No	No
G. P.	Si	Si	No
P. C. N. / I.	casual / casual	casual / No	No / No
Grupo I & D	Si	Si	No

Tabla 4. *Universidades Régimen Privado – Curso de pre grado*

Donde: H.T./H.L.: Horas de Teoría/Horas de Laboratorio (por semana). A.xS.: Alumnos por Semestre. G.T.P.: Generación de Trabajos Prácticos. G.P.: Generación de Proyectos. P.C.N./I.: Publicaciones en Congresos Nacionales / Internacionales.

Nombre Universidad	Peruana Cayetano Heredia
Año de creación	1998
Nombre	Licenciatura en Equipos Médicos
Modalidad	Presencial
Duración (años)	3.5
Docente / post grado	Si / Parcial
T. H. A.	110
H. C. N.	18:00 a 22:00
H. T. / H. L.	Si / No

P. A. M. A. P.	30
M. P. A. (USD $)	40
P. C. N. / I.	No / No
N. G. A.	NF

Tabla 5. *Universidad Régimen privado – Carrera Pre Grado*

Donde: T.H.A.: Total de Horas al Año. H.N.C.: Horario de Clases Noche. H.P.C.: Horas de Práctica en Campo. P.A.M.A.P.: Promedio de Alumnos Matriculados al Año. M.P.A.: Mensualidad Promedio por Alumno. N.G.A.: Número de Graduados por Año. N.F.: No Figura en página Web.

4. Discusión

La situación descrita en las tablas 4, 5, 6 puede deberse a la falta de motivación del personal docente hacia el alumno, el no canalizar adecuadamente el potencia del alumno y de la IB. Si tenemos en cuenta el total de alumnos inscritos por semestres es aproximadamente 93 y al año son 186 alumnos inscritos, entonces ¿cuántos trabajos prácticos, proyectos y publicaciones podrían generarse? Luego las universidades que poseen más años de creación de estos cursos poseen mayor responsabilidad, por ejemplo ninguna de estas universidades hasta la fecha ha logrado que el curso tenga un carácter obligatorio. De la tabla 3 surge la discusión si es más conveniente insistir con la enseñanza de una serie de cursos vinculados a la IB o brindar una carrera de duración en años, mas aún si no se cuentan con los recursos que requiere el ámbito académico de pre grado [4, 5].

De la tabla 1 podemos mencionar que ninguna de las universidades posee staff de docentes totalmente con post grado en ingeniería biomédica. Asimismo, la cantidad de horas anual dictadas (T. H. A.) esta por debajo de la cantidad de horas que los programas de post grados de universidades extranjeras dictan. Igualmente la mensualidad promedio por alumno fijada por cada universidad no se condice con la cantidad de horas dictadas, otro factor inadecuado es el horario en el cual se dictan estos programas. Por lo expuesto, ¿que excelencia académica pueden ofrecen estas universidades a los alumnos? En este sentido, también debemos preguntarnos ¿cuál es la responsabilidad de las Universidades?, ¿por qué ofrecer estos programas?

5. Conclusiones

En las tablas 4, 5, 6 se puede apreciar que existe mayor apertura de cursos de pre grado vinculado a la IB en las universidades privadas con respecto a las universidades estatales. De otro lado, solamente dos universidades poseen el nombre estandarizado “Instrumentación Biomédica” para el curso, y en tres universidades solamente se imparten horas de laboratorio. El promedio de alumnos por semestre inscritos en los cursos es de 12. Tres universidades solamente poseen grupos de investigación y desarrollo. Así como tres de las nueve universidades solamente poseen alguna participación casual a través de publicaciones en congresos internacionales vinculados a la IB. De la tabla 2 se desprende que la cantidad de egresados en la maestría es sumamente inferior a los ingresantes. También se nota una disminución de ingresantes por años, como escasez de producción tesis a este nivel. Asimismo, la participación de publicaciones en eventos internacionales es casual tal como se muestra en la tabla 1. Finalmente sugerimos que la creación de cursos con nombre y contenidos adecuados, grupos de investigación y sobre todo programas de post grado en IB, no están exentos de la acreditación que tienen que tomarse en cuenta. De otro lado, se evidencia una falta de planificación de cualquier actividad en ingeniería biomédica que se desee realizar por parte de las instituciones mencionadas. Ninguna institución es ente referencial o marca el camino adecuado para que la IB se desarrolle en forma adecuada. Finalmente sugerimos que para estimar la creación programas, curso, y grupos, se tenga en cuenta la verdadera demanda y necesidades de nuestro país, así como los indicadores internacionales de los países que poseen liderazgo en IB.

Referencias

[1] L, Yábar et al, "Creación de la Primera Unidad de Ingeniería Clínica en un Hospital del Perú", XIII Congreso Latino Americano de Ingeniería Biomédica. La Habana – Cuba. Mayo 2001.

[2] Martha Ortiz Posadas et al., Temática vinculada con el medio hospitalario para la formación de ingenieros biomédicos, Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica. Vol. XXII, Núm. 1, México, Enero-Marzo 2001, pp 26 – 33.

[3] E. Rodríguez, Enseñanza de la Ingeniería Biomédica en Cuba, Memorias V congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería, Habana - Cuba, 2003.

[4] M. Valentinuzzi. Notas para un proyecto de programa y maestría en bioingeniería. Universidad Nacional de Tucumán. Argentina. 1996.

[5] Journal of Clinical Engineering. “A new model to estimate the appropriate Staff for a Clinical Engineering Department”. Lamberti et al, pp 335-341. September / October. 1997. Las referencias deben ser ingresadas en el orden de aparición en el artículo.

Direcciones electrónicas universidades nacionales estatales:

- www.unmsm.edu.pe
- www.unfv.edu.pe
- www.unsaac.edu.pe

Direcciones electrónicas universidades nacionales privadas

- www.utp.edu.pe
- www.ucsm.edu.pe
- www.upc.edu.pe
- www.pucp.edu.pe
- www.urp.edu.pe
- www.usmp.edu.pe

Direcciones electrónicas universidades extranjeras

- www.unt.edu.ar
- www.unicamp.br
- www.uniandes.edu.co
- www.puc.cl
- www.unam.mx
- www.universidad.edu.uy
- www.usb.ve

Simulación de desalineamientos mecánicos en un sistema micro-CT de haz cónico

I. Vidal-Migallón[1], M. Abella[1], A. Sisniega[1], J.J. Vaquero[1], M. Desco[1]

[1] Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, desco@mce.hggm.es

Resumen

Las imágenes de CT volumétrico o de haz cónico (CBCT) pueden mostrar artefactos debidos a desalineamientos submilimétricos entre la fuente, el panel de detección y el eje de rotación, remanentes tras el ajuste mecánico del sistema. Estos artefactos afectan a la calidad de imágenes de alta resolución espacial, tales como las obtenidas mediante sistemas micro-CT, por lo que resulta conveniente estudiar la tolerancia de este tipo de sistemas a distintos tipos de desalineamientos. Se ha desarrollado un simulador por ordenador de artefactos mecánicos en el panel de detección (rotación y traslaciones en el plano del detector e inclinaciones fuera del plano) y se presentan resultados y conclusiones obtenidos en relación a la tolerancia a esta clase de desalineamiento de un sistema micro-CT de haz cónico y alta resolución para pequeños animales.

1. Introducción

Las imágenes de rayos X en tomografía computarizada suelen mostrar artefactos de origen no sólo físico (por ejemplo, el endurecimiento del haz), sino también por desalineamientos mecánicos remanentes tras la calibración del sistema. Estos artefactos disminuyen la calidad de la imagen, especialmente en el caso de sistemas de alta resolución espacial y sistemas híbridos, tales como sistemas PET-CT o SPECT-CT, que dependen del registro de la imagen de emisión y los datos anatómicos proporcionados por la imagen de CT. Por lo tanto, la existencia de ligeros desalineamientos mecánicos puede afectar tanto a la imagen CT final como a los métodos de corrección por atenuación o de cuantificación PET basados en ella.

Ha habido varios trabajos que han estudiado los efectos de ciertas traslaciones y rotaciones alrededor del eje de rotación [1, 2] o en la fuente y el panel de detección [3]. Sun et al. describieron los efectos de grandes desalineamientos y propusieron un algoritmo de retroproyección filtrada (FBP) que integraba una corrección de desalineamientos [4]. Nuestra contribución estudia el efecto de varios tipos de desalineamiento en el panel de detección en imágenes de micro-CT y la tolerancia de un sistema haz cónico y alta resolución espacial para a estos desalineamientos. Las imágenes estudiadas se reconstruyen mediante una variación del algoritmo de Feldkamp de FBP.

2. Materiales y método

El simulador de desalineamientos se ha programado empleando IDL 6.4 y emula la operatividad de un micro-CT de haz cónico para imagen de pequeños animales [5]. Por un lado permite añadir los efectos de desalineamientos mecánicos en proyecciones 2D ya existentes, obtenidas del escáner micro-CT; por otro, puede producir conjuntos de proyecciones en pasos de 1º de maniquíes sintéticos (también programados en IDL). Esta simulación se basa en parámetros que describen el sistema real, como la distancia entre la fuente y el detector. Con el propósito de aislar los efectos de cada tipo de desalineamiento, las medidas se mostrarán en imágenes de maniquíes sintéticos. Estos desalineamientos son: inclinaciones fuera de plano (cabeceo y alabeo) del panel de detección, rotación dentro del propio plano alrededor del rayo central [3] (cuyos ángulos de desalineamiento correspondientes pueden verse en la Figura 1) y traslación en la dirección X e Y del panel con respecto a la fuente.

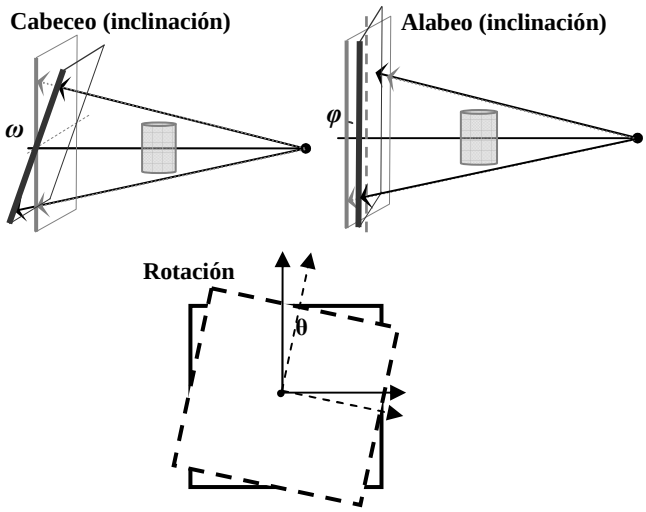


Figura 1.*Diferentes ángulos de desalineamiento.*

Durante la simulación, el origen de coordenadas se sitúa en el detector virtual –situado en el centro de la posición que ocupará el objeto- y el algoritmo de proyección determina, para cada píxel de una proyección 2D, la trayectoria del rayo desde la fuente a dicho píxel del detector, calculando así la contribución de los puntos que atraviesa a la atenuación total registrada en ese píxel. Los desalineamientos por inclinación fuera del plano (cabeceo y alabeo del panel de detección) están integrados en el algoritmo de proyección, mientras que los efectos de rotaciones y traslaciones dentro del propio plano se incorporan posteriormente a las proyecciones resultantes.

Se han creado diferentes maniquíes sintéticos de tamaño similar al de pequeños animales, con características que permiten visualizar más claramente cada tipo de artefacto. El tamaño de píxel de estos resultados es de 0,25mm.

2.1. Inclinación

Sea A el punto de impacto de un rayo en el panel de detección sin ningún tipo de inclinación y A' el punto de impacto del mismo rayo en el panel afectado por un ángulo de inclinación fuera de su plano **ω**. Ambos tipos de inclinación, cabeceo y alabeo, afectan a la posición de los píxeles en que impacta el rayo, pero no a la trayectoria que sigue el mismo a través del material. Por lo tanto, la simulación calcula la posición de A y la contribución a la atenuación total de los puntos pertenecientes a la trayectoria del rayo; posteriormente, asigna ese valor de la atenuación total al punto correspondiente en el detector inclinado.

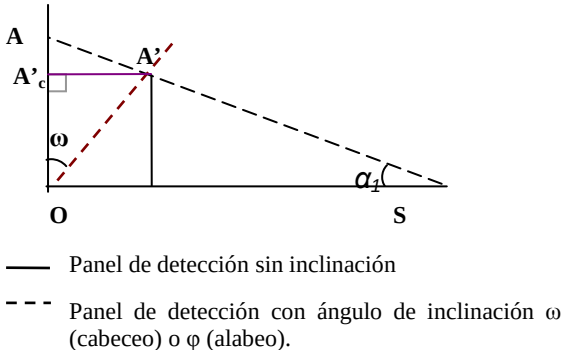


Figura 2. *Puntos de impacto de un rayo en un panel con inclinación fuera de su plano (A') y sin inclinación (A).*

2.2. Rotación y traslaciones en X e Y

Un ángulo de rotación θ del panel de detección alrededor del rayo central produce un desalineamiento en los puntos de la proyección constante en todas las proyecciones alrededor del objeto. De forma similar, una traslación en X (es decir, paralela a las filas de detectores) y en Y (paralela a las columnas de detectores) no afectan a la forma de la proyección, sino que puede aplicarse como una traslación constante de píxeles a la pila de proyecciones 2D en su conjunto.

3. Resultados

3.1. Alabeo

Las imágenes afectadas por un ángulo de alabeo mostraron cierta deformación y emborronamiento. Se procedió a medir la variación del diámetro de las esferas en la misma rodaja para un desalineamiento por alabeo de 8º y 20º, en comparación con el diámetro original. Así $Ø_{original}$ = 4,07mm, $Ø_{8º}$ = 4,25mm, $Ø_{20º}$ = 4,46mm.

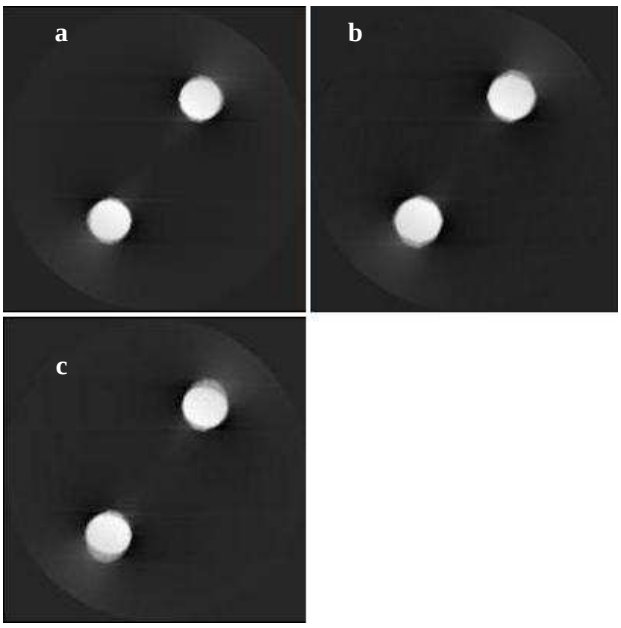


Figura 3. *Comparación entre imágenes obtenidas de un panel sin inclinación (a), uno con un ángulo de alabeo de 8º (b) y de 20º (c). Dimensiones de la imagen: 200x200x70 píxeles. Vista axial.*

3.2. Cabeceo

Se ha encontrado que el desalineamiento por cabeceo produce una deformación en puntos cuyos rayos hayan seguido una trayectoria más larga. Es decir, tomando la Figura 2 como referencia y para un cabeceo de ángulo ω, la parte de la imagen cuya posición esté debajo de la rodaja central sufrirá un alargamiento, debido a que los puntos más alejados del plano central sufren una deformación mayor. Así, empleando un maniquí sintético cuya imagen sin desalineamientos se muestra en la Figura 4, se tomaron las medidas del diámetro de las esferas en el caso sin desalineamientos, para un cabeceo de 8º y para uno de 20º (ver Figura 5). Estas medidas fueron: $Ø_{original}$ = 4,08mm, $Ø_{8º}$ = 4,26mm, $Ø_{20º}$ = 4,47mm.

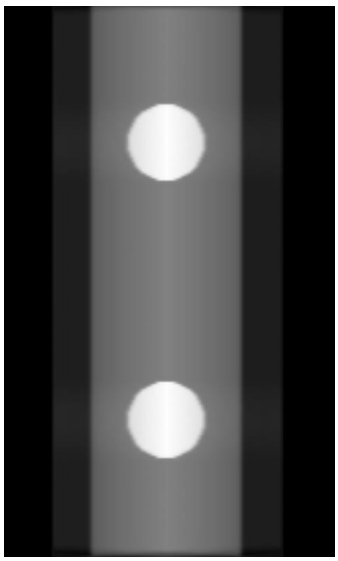


Figura 4. *Vista sagital del maniquí empleado para el estudio del cabeceo, sin artefactos por desalineamientos. Vista sagital.*

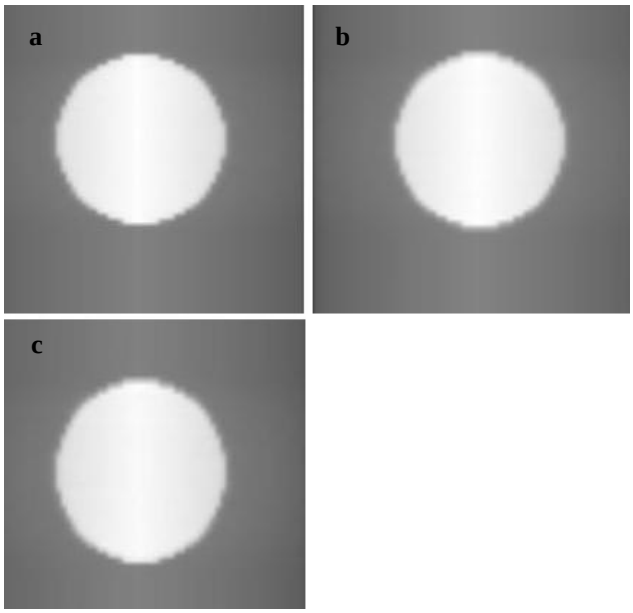


Figura 5. *Comparación entre dos detalles de imágenes obtenidas de un panel de detección sin desalineamientos (a), con un ángulo de cabeceo de 8º (b) y de 20º. Vista axial. Dimensiones de la imagen completa: 100x100x240 píxeles.*

3.3. Rotación

Una rotación de 1º alrededor del rayo central produjo dobles bordes visibles en las vistas sagital y coronal de una imagen de 280x280x100 píxeles de un maniquí cilíndrico. En la Figura 6 se puede observar este resultado y el efecto de una rotación de 8º.

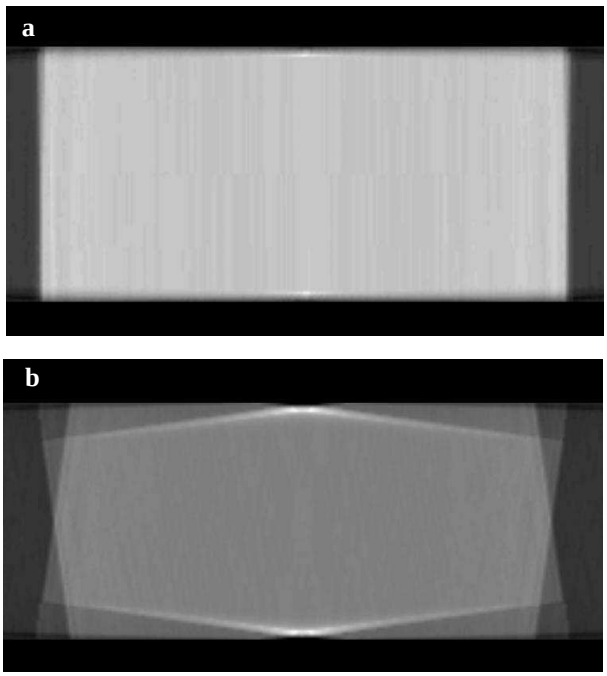


Figura 6. *Imagen correspondiente a 1º de rotación (a) y a 8º (b) alrededor del rayo central. Dimensiones de la imagen: 280x280x100 píxeles. Vista coronal.*

3.4. Traslación en X y en Y

La Figura 7 muestra el efecto de un desplazamiento dentro del plano del panel de detección de 3 píxeles en la dirección Y (b) y de 1 píxel en la dirección X (c), en comparación con la imagen original sin traslaciones (a).

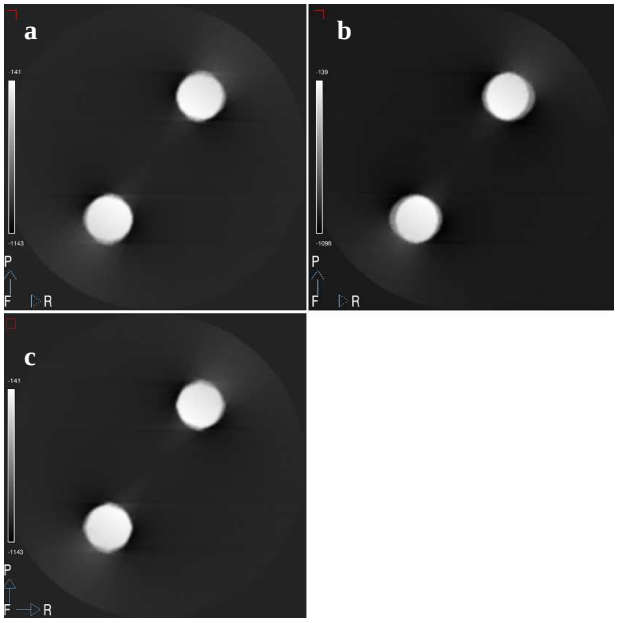


Figura 7. *Comparación de la imagen original (a), imagen afectada por una traslación en X de 1 píxel (b) y de una traslación en Y de 3 píxeles (c). Dimensiones de la imagen: 200x200x70 píxeles. Vista axial.*

Desalinea-miento	Alabeo	Cabeceo	Rotación	Traslación en X	Traslación en Y
Valor mínimo que produce efecto visible	~8º	~8º	~0.5º	<1px	-

Tabla 1. *Desalineamientos y sus tolerancias correspondientes, observadas en los maniquíes descritos para un tamaño de píxel de 0,25mm.*

4. Discusión y conclusiones

Se ha observado que la rotación y la traslación en X eran los desalineamientos más perjudiciales, dado que sus efectos ya eran visibles para errores de alineamiento remanentes tras un ajuste y una corrección mecánicos (errores submilimétricos en el caso de la traslación y menor a un grado en el caso de la rotación). Los desalineamientos por inclinación fuera de plano del panel de detección reducían la calidad de la imagen de forma notable para ángulos que difícilmente permanecerán sin corregir tras el ajuste mecánico del sistema. La traslación en dirección Y parece afectar a la nitidez de la imagen en planos alejados del central tras una reconstrucción basada en el algoritmo de Feldkamp, por lo que su efecto no es apreciable.

Referencias

[1] Hsieh, J., Three-Dimensional Artifact Induced by Projection Weighting and Misalignment. IEEE Transactions on Medical Imaging, 1999. 18(4): p. 364-368.

[2] Wang, Y.-X., et al. Effects on spatial resolution of CT image caused by inaccurate angle localization. in Machine Learning and Cybernetics, 2005. Proceedings of 2005 International Conference on. 2005.

[3] Karolczak, M. et al., Practical Approach to Misalignment Correction in a Single-Circle Orbit Cone-Beam Tomography. 2001, unknown.

[4] Yi Sun, Ying Hou, and Jiasheng Hu, Reduction of Artifacts Induced by Misaligned Geometry in Cone-Beam CT. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 2007. 54(8): p. 1461-1471.

[5] Lage Negro, E., et al., Design and Development of a High Performance Micro-CT System for Small-Animal Imaging. 2006 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (IEEE), 2006: p. 79.

ESTUDIO DE CASO DEL CENTRO DE BIOINGENIERIA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL CARIBE EN LA IMPLEMENTACIÓN DEL MODELO DE GESTION INTEGRADA DE LA INVESTIGACION UNIVERSITARIA PARA POTENCIAR PROYECTOS INFORMATICOS ORIENTADOS AL SECTOR SALUD

I. Jiménez Guardiola[1], A. Romero Santiago[1], J. Villanueva Padilla[1], G. Borja Roncallo[1]

[1] Centro de Bioingeniería, Universidad Autónoma del Caribe, Barranquilla, Colombia, ijimenez@uac.edu.co

Resumen

Este trabajo describe un modelo de gestión de la investigación universitaria utilizando la gestión del conocimiento, la neuropedagogía y las tecnologías de la información y la comunicación para potenciar proyectos informáticos para el sector salud, enfocados en las áreas de bioinformática, telemedicina e informática médica, implementado en el Centro de Bioingeniería de la Universidad Autónoma del Caribe.

1. Introducción

Las ciencias de la salud han experimentado un desarrollo acelerado, sin embargo, en los países en desarrollo los problemas básicos en salud aún no están resueltos [1], especialmente los relacionados a la cobertura y el acceso a los servicios médicos, por otro lado es preocupante las dificultades existentes para el desarrollo de proyectos que realicen nuevos aportes científicos e innovadores. Estos países se enfrentan a una transformación mundial acelerada incursionando de manera obligada en la denominada sociedad del conocimiento [2], con nuevos desarrollos y descubrimientos de las ciencias médicas, apoyados en las ciencias computacionales y las TICs.

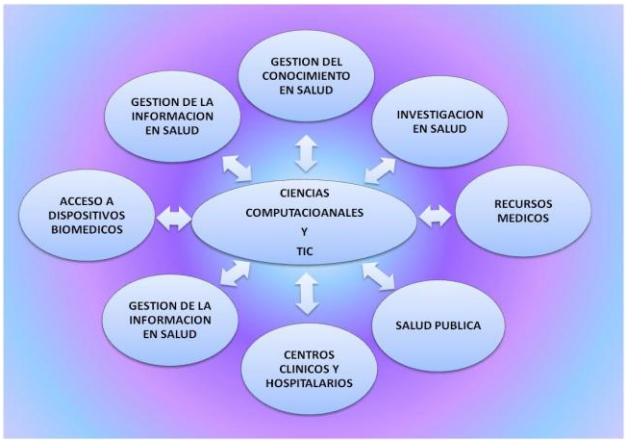


Figura 1. La informática al servicio de las ciencias médicas

La gran utilidad que brindan las ciencias computacionales y las TICs a las ciencias médicas obligan a preparar el recurso humano que permita integrar a los países en desarrollo a esta dinámica, de tal forma que se potencie la ejecución de proyectos I+D+i en telemedicina, bioinformática e informática médica. A la universidad, por su naturaleza, le corresponde asumir este rol, dado su papel en la producción, transmisión y transferencia del conocimiento, coherente con sus actividades en investigación, formación y extensión.

2. Conceptos Preliminares

2.1 La Gestión de la Investigación Mediada por la Gestión del Conocimiento y las TIC

La gestión de la investigación universitaria no se restringe a los campos de desarrollo de la investigación científica, aplicada o formativa, sino que transciende a la academia y a la extensión universitaria, es por ello, que al definir los aspectos fundamentales de la gestión de la investigación, se tienen que articular estas tres grandes áreas, como se muestra en la figura 2.

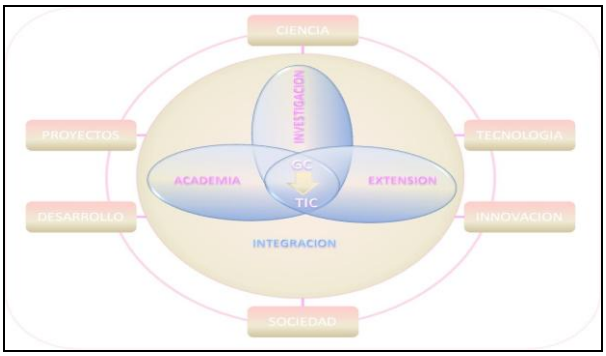


Figura 2. Gestión Integrada de la Investigación Universitaria mediada por la Gestión del Conocimiento y las TIC

La articulación de estas áreas en pro de la investigación requiere de elementos que permitan su integración sistemática, la cual puede ser coadyuvada por la gestión del conocimiento, vista desde la relación producción (investigación), transmisión (formación) y transferencia (extensión) [3]. Coherente con la observancia de la gestión del conocimiento otro elemento dinamizador y articulador, es la utilización de las tecnologías de información y comunicación (TIC) [4], dada la relación sinérgica de la gestión del conocimiento y las TIC. Las TIC permiten tener mayor acceso al conocimiento, globalizar la transferencia y compartir el conocimiento, pues de otra manera sería sumamente difícil y costoso [5].

Lo anterior, corresponde la base fundamental de lo que el autor denomina Modelo General de Gestión de la Investigación Universitaria, que se presenta gráficamente en la siguiente figura:

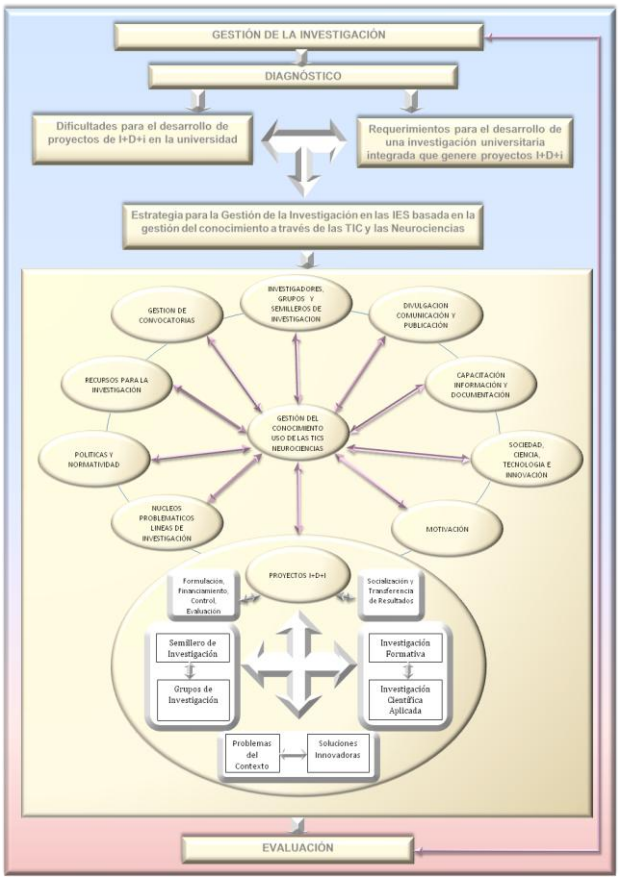


Figura 3. Modelo General de Gestión de la Investigación Universitaria

Para lograr el aprovechamiento adecuado de las tecnologías de información y comunicación es necesario definir un diseño para su implementación, de tal forma que se desarrollen sistemas informáticos que respondan a los requerimientos reales de la gestión del conocimiento en las unidades investigativas de las universidades, en concordancia con las características propias de cada institución educativa y su contexto social. Las organizaciones más actualizadas tienden a generar su propia inteligencia y meta conocimiento (conocimiento sobre el conocimiento) producto de su dinámica de riesgo y autoaprendizaje [6].

El Modelo General de Gestión de la Investigación Universitaria se complementa con dos modelos, que aseguran la integración de la academia, la investigación y la extensión universitaria. El Modelo de Gestión de la Extensión parte de la contradicción existente entre la ejecución de proyectos de investigación y la transferencia de los resultados de los proyectos de investigación en beneficio de la sociedad, como estrategia, plantea la necesidad de identificar los problemas reales del entorno que alimenten la dinámica curricular y aseguren la pertinencia de los proyectos propuestos para su solución, motivando alianzas estratégicas con las empresas y los entes estatales, generando redes sociales que apoyen y motiven la realización de proyectos de desarrollo social, coadyuvados con proyectos CTI, que afiancen la generación de nuevo conocimiento y fomenten el emprendimiento, de tal forma que se logre impactar no solo en el ámbito científico sino que representen una contribución a la economía.

Para que la gestión de la investigación universitaria logre sus objetivos, se requiere la preparación del talento humano, el que será el insumo fundamental para los proyectos de investigación, por ello, la necesidad de la articulación con la academia, que se constituye en la base de todo el proceso. Ésta se logra a través de la implementación de un modelo de integración entre la investigación y la academia, en él subyace la contradicción entre el currículo y los requerimientos curriculares que contribuyan a la realización de proyectos en áreas o líneas de investigación definidas por los programas académicos de la universidad o los centros de investigación. Como estrategia, plantea la pertinencia curricular a través de la identificación de los problemas a los que da solución el componente curricular, que deben ser la razón de la determinación de las áreas o líneas de investigación, las cuales se deben relacionar con las áreas disciplinares del programa académico, de tal forma que se evidencie que se proveen las herramientas desde el proceso de enseñanza-aprendizaje para el desarrollo de proyectos en las áreas y líneas de investigación declaradas.

El modelo de gestión de la investigación universitaria por la obligatoriedad de la integración de la investigación a la academia y la extensión, requiere para su implantación un sistema informático que basado en la gestión del conocimiento y la utilización de las TIC, permita la integración sistémica que asegure el dinamismo del modelo y su sustentabilidad, dados los cambios en las necesidades de la sociedad y la evolución de la ciencia y la tecnología. De igual manera, las neurociencias ofrecen unas herramientas muy importantes para intervenir en el proceso de enseñanza aprendizaje, en la motivación para la ejecución de proyectos y la divulgación de sus resultados.

2.2 Integración de las Ciencias Computacionales y las Ciencias de la Salud

Para afrontar desde la academia el potenciar proyectos I+D+I de Telemedicina, Bioinformática e Informática Médica, se requiere de un modelo que integre tres aspectos básicos: El proceso de enseñanza aprendizaje, la gestión de la investigación y la extensión.

A continuación se presenta el siguiente modelo como alternativa para potenciar proyectos I+D+I de Telemedicina, Bioinformática e Informática Médica basado en el modelo de gestión integrada de la investigación, expuesto anteriormente.

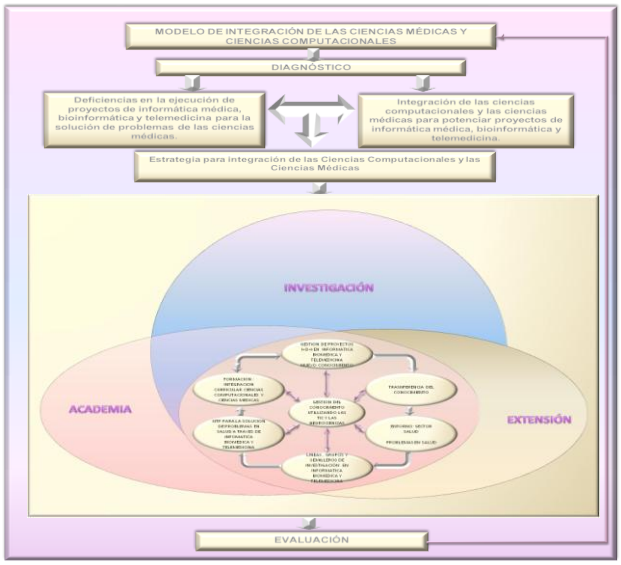


Figura 4. Modelo de Integración de las Ciencias Médicas y las Ciencias Computacionales [7]

Este modelo parte de la contradicción entre las deficiencias en la ejecución de proyectos de informática médica, bioinformática y telemedicina y la contribución de la ingeniería de sistemas en la ejecución de proyectos en estas áreas, a través de la integración de las ciencias médicas y las ciencias computacionales. Como estrategia de intervención se propone, en primera instancia, determinar los requerimientos del sector salud en relación a soluciones informáticas en las áreas convergentes, que en la actualidad son la bioinformática, la telemedicina y la informática médica. Sin embargo, la estrategia refiere la necesidad revisar periódicamente estas áreas convergentes. Paralelamente es necesario identificar, según el enfoque curricular de cada universidad y las recomendaciones de las instituciones pertinentes nacionales e internacionales, las áreas disciplinares de la ingeniería de sistemas para realizar la integración de estas áreas de las ciencias computacionales con las ciencias médicas desde el proceso de enseñanza-aprendizaje. Por último, se debe potenciar la ejecución y divulgación de proyectos I+D+I en las áreas convergentes a través de la investigación y la extensión universitaria.

3. Estudio de Caso del Centro de Bioingeniería de la Universidad Autónoma del Caribe en la Implementación del Modelo de Gestión de la Investigación Universitaria para Potenciar Proyectos Informáticos Orientados al Sector Salud

El Centro de Bioingeniería de la Universidad Autónoma del Caribe para su labor investigativa hace uso de las TIC y promueve su utilización en las soluciones que así lo demanden, como la telemedicina, la bioinformática y los desarrollos de informática médica orientados a la Web, de igual forma el Centro de Bioingeniería articula su desempeño en la gestión del conocimiento, entendida esta como la forma en que las organizaciones construyen, comunican y organizan el conocimiento en torno a sus actividades y dentro de sus culturas [8].

El Centro de Bioingeniería desarrolló un sistema informático basado en el modelo de gestión integrada de la investigación universitaria, teniendo como parámetros sus líneas de investigación en bioinformática, ingeniería clínica, dispositivos y biomecánica. El Centro de Bioingeniería articula la gestión de su investigación tanto con la academia a través de los programas académicos de ingeniería de sistemas, electrónica, industrial y mecánica, como con la extensión por medio de alianzas con las instituciones y entes de salud públicos y privados.

El Centro de Bioingeniería ha contribuido a potenciar proyectos informáticos orientados al sector salud, como caso práctico, el centro presenta dentro sus investigaciones realizadas, varios proyectos apoyados en el desarrollo de herramientas informáticas. Uno de ellos conjuga especialmente los tres componentes expuestos en el modelo, el primero de ellos corresponde a la producción del conocimiento, mediante las actividades I+D+i en el sector salud, el segundo componente hace referencia a la transmisión del conocimiento, mediante los procesos de formación de los investigadores y la divulgación de sus resultados, el último de los componentes es la transferencia del conocimiento, a través de la implementación de soluciones, también innovadoras, a los problemas concretos enfocados a la salud. De igual forma, el producto que se describe a continuación, responde a la teoría de la triple hélice, dado que confluyen la empresa privada, las instituciones gubernamentales y la universidad.

El producto se enmarca en los requerimientos del sector salud, específicamente en la gestión de la tecnología biomédica, elemento fundamental para el desarrollo de las actividades en los centros hospitalarios, como la señala la WHO : “Las tecnologías biomédicas por su importancia constituyen la base fundamental de los servicios médicos en cuanto a prevención, diagnóstico y tratamiento de las

enfermedades"[9]. Su campo de acción es el sector hospitalario tanto público como privado, habiéndose implementado en instituciones de ambos sectores. La metodología empleada consistió en la definición de un modelo orientado a riesgo[10], cuya finalidad fue proporcionar de manera inmediata la documentación esencial y necesaria de los equipos biomédicos, permitiendo además la evaluación, el control y el análisis de los datos de la gestión del mantenimiento, reduciendo de esta manera los tiempos de inoperabilidad de un servicio clínico específico. Validado el modelo se procedió al diseño, desarrollo e implementación de una herramienta informática (Software de Inspección de Mantenimiento Preventivo y Correctivo) que permite establecer las prioridades en las actividades de inspección y mantenimiento preventivo de los equipos médicos en forma automática.

La herramienta informática para la gestión de mantenimiento de la tecnología biomédica se ha implementado en instituciones de salud de tercer nivel de la ciudad de Barranquilla(Colombia)[11], lográndose la sistematización de la información concerniente a los equipos biomédicos, lo que ha favorecido la organización, optimización y planificación de las tareas de mantenimiento preventivo y correctivo, además ha tenido el reconocimiento nacional[12] e internacional[13] por especialistas en el área de ingeniería clínica a través de los procesos de divulgación.

4. Discusión

En la experiencia de implementación del modelo, acorde con los requerimientos del Centro de Bioingeniería, se evidencia su flexibilidad. Además, es notoria la acción facilitadora de un sistema informático que lo soporte. Por tal motivo, dentro de los trabajos que se adelantan en el proyecto de actualización del modelo, se referencia el diseño y desarrollo de un sistema informático para su sistematización, haciendo uso de herramientas de software libre, que permita la adaptación a los requerimientos de las áreas o líneas de investigación de las instituciones universitarias y centros de investigación, y que su instalación no represente inversiones en plataformas informáticas costosas, que comprometan la viabilidad de su implementación.

5. Conclusión

En los países en desarrollo es primordial capacitar el recurso humano que propenda por proyectos en áreas que son de difícil acceso como la Bioinformática, Telemedicina e Informática Medica, que deben ser soportados por la universidad, a través de una gestión integrada de la investigación. De esta forma se genera una dinámica que favorece la ejecución de proyectos de este tipo y se incentiva la presentación de propuestas innovativas y pertinentes.

6. Referencias Bibliográficas

[1] ONU. Objetivos de Desarrollo del Milenio de la ONU. http://www.un.org/spanish/millenniumgoals (Consultado Febrero 2008)

[2] Asociación Colombiana de Universidades, ASCUN. Cómo insertar los países en la sociedad de conocimiento y convertirlo en factor de competitividad. Disponible en http://www.ascun.org.co/foro/tecno/tecno.htm>. (Consultado Febrero 2008)

[3] Jiménez, Ivette. Universidad y Gestión del Conocimiento, abril 2007, *Memorias de la III Conferencia Científica Internacional UHOLM*, Holguín. Cuba.

[4] Plan Nacional de TICs. Disponible en http://www.colombiaplantic.org/index.php (Consultado Febrero de 2008)

[5] O´Dell, & Grrayson, C. (1998). If only we knew what we know. Free Press. New York.

[6] Páez, I. (1992). Gestión de la inteligencia, aprendizaje tecnológico y modernización del trabajo informacional: retos y oportunidades. *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas*. Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela.

[7] Jiménez Guardiola, Ivette. Gestión de la investigación utilizando las TIC y la gestión del conocimiento para potenciar proyectos informáticos orientados al sector salud, Revista de la Facultad de Ingeniería Universidad Autónoma del Caribe. Colombia. 2007.

[8] Pan, S.L y Scarbrought, H. Knowledge Management in Practice: An Exploratory Case Study. Technology Analysis and Strategic Management, Vol. 11. No. 3, páginas 359-374, 1999.

[9] World Health Organization (WHO). Towards a WHO Model List of Essential Medical Devices. Department of Essential Health Technologies.

[10] E. R. Denis, M. C. Sánchez, "Praxis en la Gestión de Equipos médicos", in Proc. 2003 *V Congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería*, pp. 98 – 102.

[11] J. Villanueva, R. Saavedra, A. Romero, "Programa de Inspección y Mantenimiento Preventivo de la Tecnología Biomédica," in Proc. 2005 *II Congreso Colombiano de Bioingeniería e Ingeniería Biomédica*. Bogotá. Colombia.

[12] J. Villanueva, I. Jiménez, A. Romero, S. Lancheros. Herramienta Informática para la Gestión del Mantenimiento de la Tecnología Biomédica in Proc. 2008 *III Congreso Colombiano de Bioingeniería e Ingeniería Biomédica*. Pereira. Colombia.

[13] J. Villanueva, R. Saavedra, I. Jiménez, A. Romero "Creación de un Departamento de Ingeniería Clínica," in Proc. 2007 *III Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica*. Venezuela.

[14] J. Villanueva, R. Saveedra, A. Romero, G. Borja, L. Castro. Creación de un Modelo de Departamento de Ingeniería Clínica para la Red Pública Hospitalaria del Distrito de Barranquilla y el Departamento del Atlántico In: *CASEIB 2006*. España.

BALISTOCARDIÓGRAFO NO INVASIVO PARA HUEVOS AVIARES

G. Tapias, I. Vidal Migallón, E. Balaban, J.J. Vaquero, E. Lage, A. Sisniega, M. Desco

Laboratorio de Imagen Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain, (www.hggm.es/image)

Resumen

En el ámbito de la investigación con huevos aviares, resulta útil la observación del pulso cardiaco y los movimientos del embrión dentro del huevo durante su incubación, ya sean parte de su desarrollo o respuesta a estímulos sensoriales. El sistema presentado es un balistocardiógrafo de alta sensibilidad y bajo coste, implementado mediante cápsulas fonográficas. El sistema permite monitorizar de forma constante y no invasiva la señal correspondiente al pulso cardiaco y los movimientos del embrión dentro del huevo en desarrollo. El escenario de pruebas consta de una cámara semianecoica para eliminar el ruido acústico, con control de temperatura a 38ºC y una plataforma antivibración, la cual sustenta el balistocardiógrafo y, sobre éste, el huevo, eliminando el ruido provocado por vibración externa. En estas condiciones hemos conseguido captar el pulso cardiaco con resultados cuantificables en embriones de 9 días de incubación, y observar efectos debidos a estimulación sensorial acústica.

1. Introducción

El sistema que se presenta tiene el objetivo de monitorizar el pulso cardíaco y el movimiento dentro del huevo de un embrión aviar en desarrollo. Esta monitorización debe ser continua durante todo el desarrollo del embrión, además de ser no invasiva, para garantizar su salud y su desarrollo normal hasta el momento de la eclosión.

Un balistocardiograma (BCG) representa la señal asociada al movimiento causado por los cambios en el centro de masas de la sangre. Estos cambios se deben al retroceso del cuerpo e impacto de la sangre durante la contracción cardíaca y la eyección de la sangre hacia la aorta, así como a la deceleración del flujo sanguíneo a su paso por los vasos. Mediante un transductor pueden registrarse estos movimientos, cuantitativamente muy pequeños, y transformarlos en un potencial eléctrico. Esta señal puede amplificarse y procesarse después.

La principal ventaja de un balistocardiograma es que no es necesario emplear electrodos ni ningún otro tipo de dispositivo, con lo que resulta una técnica no invasiva. Por este motivo, la balistocardiografía lleva empleándose desde principios del siglo XX para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares.

La señal recibida por cualquier sistema de BCG puede expresarse como [1]:

$$S(t)=B(t) + N(t)$$

Donde *B(t)* es la señal debida al retroceso sufrido por el cuerpo debido a la actividad del corazón y *N(t)* es el ruido debido a actividad muscular, movimiento respiratorio, respiración rápida, ruido del equipo o la interferencia de la red eléctrica.

Se ha comprobado [2] que, durante la incubación, el transductor puede registrar distintos tipos de vibraciones identificables en el embrión dentro del huevo intacto:

1. Vibraciones debidas al pulso cardíaco.
2. Movimiento parcial del embrión dentro del huevo.
3. Vibraciones debidas a un restallido del pico del embrión.
4. Movimiento rotatorio coordinado, por el cual el embrión gira completamente dentro del huevo.

Para el estudio de embriones aviares en laboratorios, Kovach et al. [2] presentaron un balistógrafo capaz de registrar movimientos y pulso cardíaco del embrión a partir del 18º día de incubación.

Posteriormente, en 2006, Janowski y Pawlak propusieron un sistema que era capaz de medir vibraciones mediante un sensor capacitivo y electrodos [3]. Por otro lado, Avian Biotech UK habían empezado a comercializar, a través de Avitronics UK, un balistocardiógrafo enfocado a la industria avícola –*Buddy*- capaz de medir el pulso de huevos, aunque no diseñado para registrar los demás movimientos del embrión, con lo que su utilidad para experimentación era menor. Sin embargo, Gooss et al. en [4] lo emplearon para medir el pulso en huevos desde el 7º día –y, en algunas de las muestras, desde el 6º día- de incubación.

El sistema descrito en esta contribución permite la monitorización no invasiva de los movimientos, además del pulso cardiaco, de embriones aviares a partir del 9º día de incubación.

2. Métodos

2.1. Descripción del balistocardiógrafo

Los minúsculos movimientos del embrión son captados mediante transductores piezoeléctricos, se eligieron dada la buena relación señal a ruido que ofrecen respecto a otro tipo de materiales. El conjunto traductor se compone de tres cápsulas fonográficas (2145-ZST, FOX Indelson) colocadas hacia arriba formando 120º entre ellas [2], de manera que el huevo al apoyarse tenga la estabilidad suficiente, ver figura 1. La localización de las cápsulas y la posición del huevo encima de ellas determina la sensibilidad del instrumento, siendo máxima cuando los

movimientos se dirigen en dirección transversal a la cápsula, como una aguja de tocadiscos se tratara cuando roza la pared de las pistas de un disco de vinilo. Para obtener también el máximo rango de energía los traductores están conectados en paralelo, teniendo como resultado una única señal de salida la cual es la suma de la energía por parte de las tres cápsulas. Esta señal es acondicionada para su posterior digitalización mediante una etapa de amplificación y una serie de filtros activos que se explican a continuación.

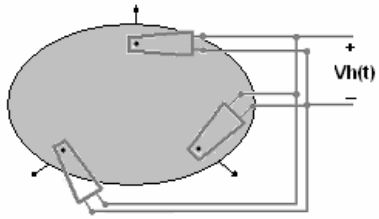


Figura 1. *Posición de las cápsulas fonográficas y del huevo bajo estudio para la máxima sensibilidad en la señal generada, Vh(t).*

La figura 2 presenta las etapas por las cuales la señal pasa a través, la primera etapa es un amplificador de instrumentación (INA101) de ganancia 60. La siguiente etapa es para limitar en banda la señal ya que frecuencias por encima de 1 Khz resultan innecesarias. Las últimas etapas son para eliminar las frecuencias indeseadas de la red eléctrica que se encuentran dentro del espectro de interés, para ello dos filtros *notch* son incorporados diseñados a las frecuencias de 50 y 100 Hz. Entre los filtros *notch* hay un amplificador de ganancia 10 que ayuda a aislar ambos filtros y permite eliminar la componente continua.

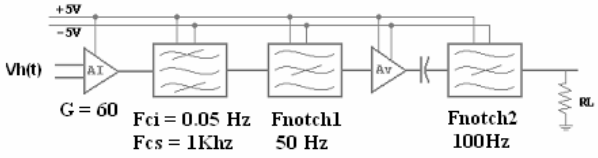


Figura 2.*Etapas de acondicionamiento de la señal Vh(t); amplificador de instrumentación, filtro paso banda, filtro* notch *a 50 Hz, amplificador-filtro de componente continua y filtro* notch *a 100 Hz.*

2.2. Cámara de pruebas

Para conseguir un balistograma limpio con la mínima presencia de ruido posible, se han tomado ciertas precauciones en las pruebas contra efectos no deseados que influyen de manera directa, presentándose como ruido en el registro del balistograma: ruido acústico y ruido por vibración.

Por ello, los registros se han desarrollado dentro de una cámara semianecoica, la cual aísla el ruido acústico externo que puede introducirse a través del huevo (emulando un micrófono) a las cápsulas fonográficas y que, por otro lado, nos permitirá hacer experimentos certeros de estimulación acústica dado a sus propiedades de absorción. Para estos fines se ha utilizado un altavoz de alta fidelidad.

Para que el embrión siga su desarrollo normal durante el estudio, la cámara mantiene el interior a una temperatura constante (38ºC), lo cual se consigue mediante un control de temperatura cuya fuente de calor está basada en una bombilla cerámica para reptiles. La cámara incorpora también un ventilador para bajar la temperatura de manera abrupta sirviendo también como otro tipo de estímulo.

El huevo bajo estudio se mantiene encima del balistocardiógrafo y, a su vez, este conjunto se sitúa sobre una plataforma antivibración que amortigua las vibraciones que se transmiten desde el suelo, evitando de esta manera el ruido de impacto que se superpone a bajas frecuencias del espectro.

El escenario de pruebas de la figura 3, está preparado concretamente para experimentos de estimulación acústica. El PC genera la señal sonora por los dos canales de la salida de audio (L y R), un canal se dirige al altavoz y el otro se digitaliza a la vez que el balistograma; de esta forma, el investigador relaciona fácilmente ambas señales.

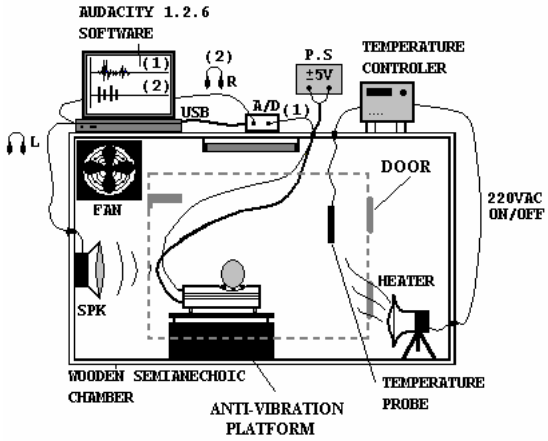


Figura 3. *Escenario de pruebas: cámara semianecoica con control de temperatura y sistema de estimulación acústica.*

2.3. Digitalización y visualización

La señal eléctrica del balistocardiograma se transmite por medio de cable coaxial directamente a uno de los canales de entrada del digitalizador, éste es un dispositivo comercial externo a la cámara que se comunica con el PC vía USB (Ediroll VA-1A). El registro debido a esa señal se visualizada en tiempo real mediante un *software* de grabación y edición de sonidos (Audacity v1.2.6), el cual soporta múltiples canales a la vez y es de libre distribución. Gracias a este *software* hemos sido capaces de analizar los archivos generados: en el apartado siguiente se ven los resultados.

3. Resultados

En la figura 4 se presentan tres balistocardiogramas de diferentes embriones de 18 días de incubación, la forma de onda del pulso cardiaco cambia dependiendo de la posición del embrión dentro del huevo en el momento del registro (véanse las figuras 4a y 4b). Estos dos registros

corresponden a estudios realizados con el escenario de pruebas completo; sin embargo, en el registro de la figura 4c -hecho sin la plataforma antivibración- se puede observar que el ruido es notablemente más alto.

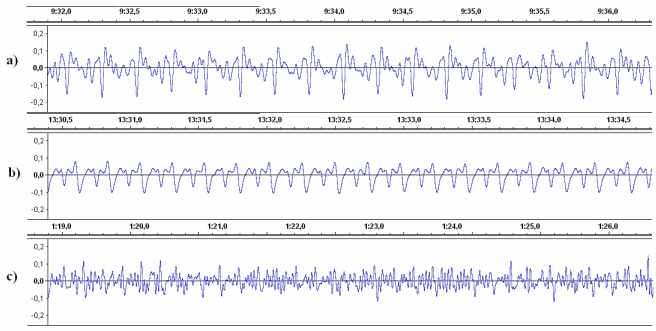


Figura 4.*4a y 4b corresponden a balistocardiogramas de estudios realizados con el escenario de pruebas completo, en el 4c se superpone el ruido debido a la ausencia de la plataforma antivibración.*

La figura 5 presenta el balistocardiograma de un embrión de 9 días. Evidentemente, el pulso cardiaco de embriones más jóvenes es más débil, por ello la señal a ruido empeora, como se puede observar. Sin embargo, con esta calidad todavía su registro es cuantificable. La figura 5b presenta el ritmo cardiaco instantáneo.

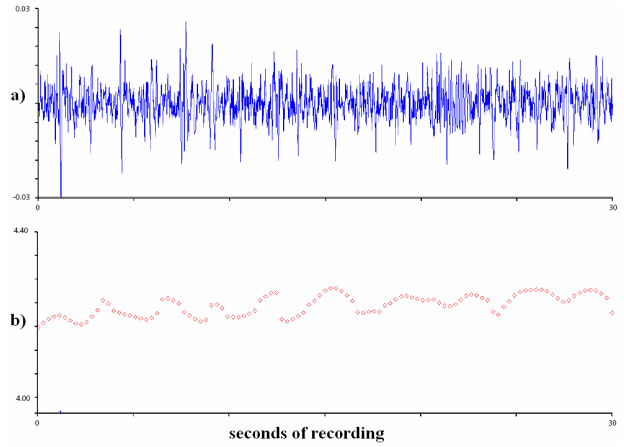


Figura 5.*5a es un balistocardiograma de un embrión de 9 días de incubación. 5b es el ritmo cardiaco instantáneo de la señal 5a.*

Los siguientes resultados se han obtenido de pruebas de estimulación acústica. Para comprobar los efectos, dos embriones de 18 días de incubación han sido analizados: uno con estimulación acústica mediante el canto de una gallina y otro sin estimulación.

La figura 6 corresponde al embrión estimulado: se observa que tiene mucha variabilidad del ritmo cardiaco pero su media después de 11 horas es aproximadamente constante; también hay un cambio de comportamiento cuando se deja de aplicar la estimulación: el ritmo se vuelve más constante. En el embrión no estimulado, figura 7, el ritmo cardiaco no varía en tanta proporción y aumenta paulatinamente en el transcurso del registro.

4. CONCLUSIONES

El balistocardiógrafo desarrollado obtiene y permite cuantificar el pulso cardiaco de embriones aviares a partir de 9 días en incubación, siendo fundamentales la etapa de amplificación y de filtrado *notch*. Para una buena calidad de señal es recomendable el uso de una plataforma antivibración, aunque con un post-procesado adecuado se puede llegar a obtener resultados similares.

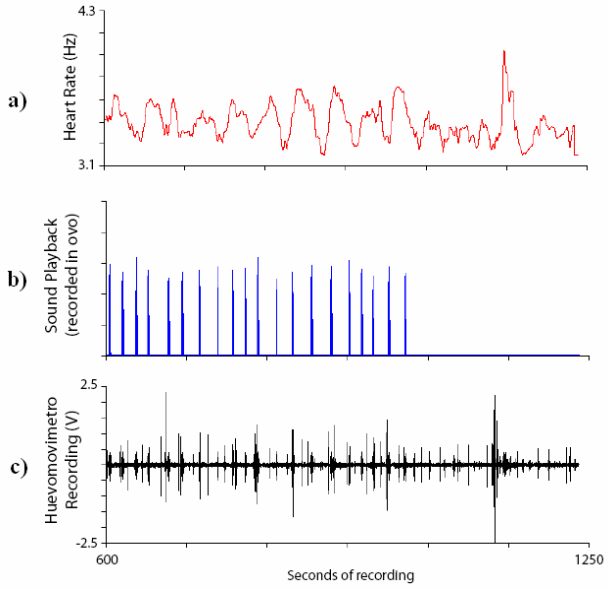


Figura 6.*6a corresponde al ritmo cardiaco obtenido del registro de la figura 6c para un estudio con estimulación acústica. Figura 6b presenta los múltiples cacaraqueos de gallina usados para la estimulación, cuyos intervalos entre ellos no son periódicos.*

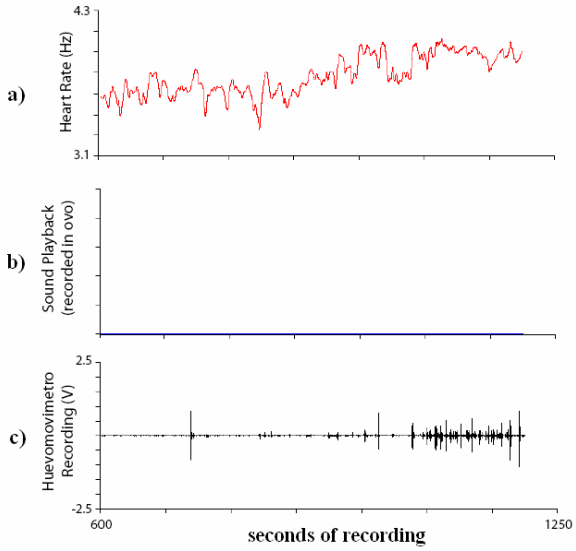


Figura 7.*7a: ritmo cardiaco obtenido del registro de la figura 6c para un estudio sin estimulación acústica. 7b: se observa la ausencia del estímulo provocado.*

Referencias

[1] Xinsheng Yu and D. Dent. Neural Networks in Ballistocardiography(BCG) Using FPGAs. in IEE

Colloquium on Software Support and CAD Techniques for FPGAs. 1994.

[2] Kovach, J.K., D. Callies, and R. Hartzell, Procedures for the Study of Behavior in Avian Embryos. Developmental Psychobiology, 1970. 3: p. 169-178.

[3] Szymanski, J.A. and K. Pawlak, Capacitive detection of micromotions: Monitoring ballistics of a developing avian embryo. Review of Scientific Instruments, 2002. 73(9).

[4] Gooss, O., H.M. Hafez, and M. Lierz, Non-invasive heart rate measurement using a digital egg monitor in chicken and Turkey embryos. Journal of Avian Medicine and Surgery, 2006.

[5] National Semiconductor, High Q Notch Filter, Linear brief 5, Marzo 1969

Evaluación del esfuerzo muscular respiratorio mediante la entropía de Rényi y el coeficiente de complejidad de Lempel-Ziv de registros mecanomiográficos de músculos respiratorios

A. Torres Cebrián[1], J. A. Fiz Fernández[2], R. Jané Campos[1], E. Laciar Leber[3], L. Sarlabous Uranga[1], J. B. Gáldiz Iturri[4], J. Gea Guiral[5], J. Morera Prat[2]

[1] Dept. ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya, Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) y CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Barcelona, España, {abel.torres,raimon.jane}@upc.edu

[2] Servicio de Neumología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España, jafiz@msn.com

[3] Gabinete de Tecnología Médica, Departamento. de Electrónica y Automática, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, Argentina, laciar@gateme.unsj.edu.ar

[4] Servicio de Neumología, Hospital Cruces, Bilbao, España

[5] Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona, España

Resumen

El estudio de señales mecanomiográficas (MMG) de músculos respiratorios es una técnica no invasiva que permite la evaluación del esfuerzo muscular respiratorio. En este trabajo se presenta un nuevo método para el estudio de la relación entre las señal MMG de músculos respiratorios y el esfuerzo respiratorio mediante el análisis de los patrones de amplitud-tiempo de señales MMG utilizando dos métodos no lineales: la entropía de Rényi y el coeficiente de complejidad de Lempel-Ziv. Las señales analizadas fueron adquiridas en un modelo animal (perros) mediante la colocación de un acelerómetro capacitivo colocado en superficie sobre la pared costal. La señal fue adquirida mientras los perros realizaban tests respiratorios con una carga inspiratoria incremental. Los resultados obtenidos muestran un incremento de la entropía de Rényi y del coeficiente de Lempel-Ziv con el aumento de la carga inspiratoria. Comparado con otros parámetros de amplitud y entropía utilizados en trabajos anteriores, con ambos índices se obtienen coeficientes de correlación superiores en todas las señales analizadas. Estos resultados sugieren que estas técnicas no lineales podrían ser útiles para detectar y cuantificar cambios en los niveles de esfuerzo muscular respiratorio utilizando señales MMG respiratorias.

1. Introducción

Durante la contracción muscular, además de acortamiento y/o realización de fuerza se produce un movimiento transversal, perpendicular a la dirección de las fibras musculares. Este movimiento es debido a la expansión de las fibras musculares activas y puede descomponerse en dos partes, de acuerdo con el tipo de movimiento: (1) una componente de baja frecuencia (BF) que tiene lugar principalmente al principio y al final de la contracción en las contracciones isométricas, y en general durante toda la contracción en las contracciones dinámicas, y (2) una componente de alta frecuencia (AF) que consiste en pequeñas oscilaciones o vibraciones que tienen lugar durante toda la contracción. Este segundo tipo de movimiento suele denominarse mecanomiograma [1].

Ambos movimientos pueden ser adquiridos mediante distintos tipos de sensores superficiales no invasivos (principalmente micrófonos de acoplamiento de aire, sensores piezoeléctricos de contacto y acelerómetros) fijados sobre el músculo en la superficie de la piel. Se ha observado que la amplitud de tanto la componente de BF [2, 3] como de AF [1, 4] aumentan con la fuerza de contracción muscular. La razón para inferir la fuerza muscular a partir de la amplitud de las componentes de BF y AF del movimiento muscular es que ambas componentes están relacionadas con la suma del movimiento de las fibras musculares pertenecientes a las unidades motoras activas y a la frecuencia de disparo de éstas [1].

En trabajos anteriores [5, 6], nuestro grupo de trabajo ha analizado la señal adquirida mediante un acelerómetro capacitivo colocado adecuadamente sobre la pared costal con la intención de registrar la señal mecanomiográfica (MMG) del músculo diafragma. La componente de BF de esta señal es debida básicamente al movimiento de la caja torácica, producido por la contracción de todos los músculos respiratorios. La componente de AF podría contener componentes de vibración del músculo diafragma (señal MMG) por lo que podría ser adecuada para inferir la actividad de los músculos respiratorios en general, y del músculo diafragma en particular. En [5] se analizó la relación entre el esfuerzo muscular respiratorio y la señal MMG diafragmática únicamente a partir del valor cuadrático medio (RMS) de la señal MMG. En [6] se calculó la entropía de Shannon de la señal MMG diafragmática para intentar caracterizar las propiedades estadísticas de esta señal vibratoria de naturaleza estocástica y no estacionaria. En este estudio se encontró que la entropía de Shannon se obtenía una mayor correlación con el esfuerzo muscular respiratorio que otros parámetros basados en la amplitud de la señal.

En el presente estudio hemos introducido dos nuevos parámetros con la intención de caracterizar mejor la naturaleza no lineal de las señales MMG analizadas: la entropía de Rényi [7] y el índice de complejidad de Lempel-Ziv (LZ) [8, 9]. La entropía de Rényi, al igual que la entropía de Shannon, cuantifica el grado de incertidumbre o de aleatoriedad de una señal o serie temporal, y el coeficiente de LZ cuantifica la complejidad de una serie temporal. Ambos métodos son adecuados para aplicarse sobre señales biomédicas de corta duración.

De esta forma, el objetivo de este estudio es analizar la componente de AF o señal MMG diafragmática, y relacionar y comparar los parámetros de entropía de Rényi y de complejidad de LZ extraídos de esta señal, con la fuerza respiratoria desarrollada por los músculos respiratorios evaluada mediante la presión inspiratoria.

2. Metodología

2.1. Adquisición de señales

Para realizar el estudio se realizó la instrumentación electrónica necesaria para adquirir la señal de MMG diafragmática y la señal de presión inspiratoria (P_{ins}) en dos perros de raza mixta (15-20 kg) traqueotomizados. La señal MMG se registró mediante un acelerómetro capacitivo Kistler 8302A colocado en la superficie de la caja torácica, en la línea axilar, entre el séptimo y el octavo espacios intercostales. La P_{ins} se registró mediante un transductor de presión colocado en la tráquea. Durante el estudio los animales estaban conscientes y en posición a cuatro patas. Los dos perros realizaron un test respiratorio con una carga resistiva inspiratoria progresiva.

Todas las señales analógicas fueron amplificadas (HP 8802A), digitalizadas con un sistema A/D de 12 bits a una frecuencia de muestreo de 4 kHz, y diezmadas a una nueva frecuencia de muestreo (MMG: 200 Hz; P_{ins}: 100 Hz).

La duración y el número de ciclos respiratorios realizados se muestran en la Tabla I.

Identificador	Número de ciclos	Duración (s)
P1	88	322
P2	83	332

Tabla 1. *Número de ciclos y duración de los tests respiratorios*

2.2. Entropía de Rényi

Dado un sistema A con N estados posibles $\{a_1, a_2,..., a_N\}$, cada uno con su correspondiente probabilidad $p(a_i)$, la entropía de Shannon H es definida como la cantidad promedio de información ganada cuando se obtiene una medida que toma el valor a_i:

$$H = -\sum_{i=1}^{N} p(a_i)\log p(a_i) \qquad (1)$$

Para eventos equiprobables la entropía es máxima (H_{max}=log(N)), mientras que si la probabilidad de un sólo evento es uno y el resto de eventos tienen probabilidad cero entonces la entropía es mínima ($H_{min}=0$). La entropía de Shannon no queda alterada cuando se añaden eventos con probabilidad cero.

La entropía de Rényi [7] puede considerarse como una generalización de la entropía de Shannon, y se define como:

$$H_\alpha = \frac{1}{1-\alpha}\log\left(\sum_{i=1}^{N} p(a_i)^\alpha\right) \qquad (2)$$

donde el parámetro α se define como el orden de la entropía de Rényi. La entropía de Rényi está definida para valores de α reales y positivos (excepto para $\alpha=1$, pero en este caso el límite cuando $\alpha\to1$ converge a la entropía de Shannon). Al igual que la entropía de Shannon, la entropía de Rényi H_α también varía entre cero, solo un evento es posible, y el logaritmo natural del número de eventos posibles, cuando todos los eventos son equiprobables. La entropía de Rényi es una función no creciente respecto a su parámetro α ($H_a \leq H_b$ para todo $a>b$).

En procesado de señal, la entropía ha sido utilizada como una medida para evaluar los cambios en la función densidad de probabilidad $p(x)$. La entropía es grande si la $p(x)$ es plana, y es pequeña si hay algunos valores de x que son más probables, mientras que otros valores no aparecen o son poco frecuentes. La $p(x)$ de la señal MMG es más plana en contracciones con niveles de contracción altos que en contracciones con niveles de contracción bajos. Por tanto, la entropía en contracciones con un nivel de presión respiratoria alta deberá ser mayor que en contracciones con un nivel de presión respiratoria baja.

La estimación de la función densidad de probabilidad $p(x)$ de las señales MMG se realizó utilizando el método de estimación basado en *kernels* utilizado en [6].

En la Figura 1 (c) se muestra un ejemplo de la entropía de Rényi (con $\alpha=0.5$) calculada sobre una ventana móvil de 0.5 s de duración de la señal MMG filtrada paso altas frecuencias con un filtro tipo Butterworth de orden 4 de doble pasada con una frecuencia de corte de 5 Hz. Como puede observarse la entropía de la señal MMG aumenta durante la inspiración (es decir, durante la contracción de los músculos respiratorios).

2.3. Coeficiente de complejidad de Lempel-Ziv

El análisis de complejidad de Lempel-Ziv está basado en una cuantificación de la señal analizada, es decir, la señal analizada se cuantifica en un número fijo β de niveles de cuantificación, y de esta forma se transforma en una secuencia de símbolos etiquetados con números del 1 al β.

La idea básica del análisis de complejidad de Lempel-Ziv es contar el número de patrones diferentes P contenidos en una secuencia dada. La secuencia es analizada de izquierda a derecha y el contador de complejidad P se va incrementando en una unidad cada vez que se detecta una nueva subsecuencia de caracteres consecutivos diferente.

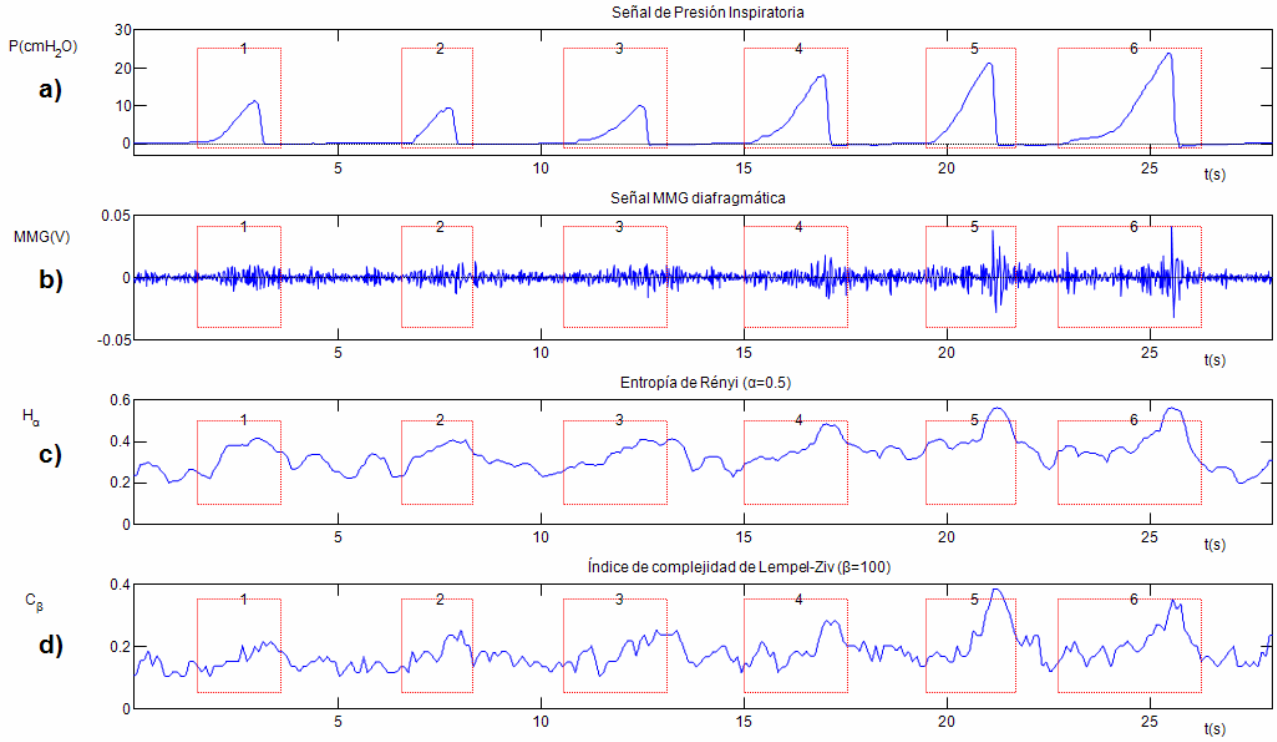


Figura 1.*Ejemplo de seis ciclos respiratorios de (a) la señal de presión inspiratoria, (b) la señal mecanomiográfica del músculo diafragma (MMG) filtrada paso-alto, (c) la entropía de Rényi (α=0.5) calculada sobre una ventana móvil de 0.5 s de la señal MMG filtrada paso-alto, y (d) el índice de complejidad de LZ (β=100) calculado sobre una ventana móvil de 0.5 s de la señal MMG filtrada paso-alto.*

Una vez que finaliza el proceso de búsqueda (finaliza la secuencia) con un número de patrones P diferentes encontrados, el valor de complejidad de LZ de la señal C_β puede obtenerse normalizando el número de patrones diferentes P en función de la longitud de la secuencia analizada N y del número de niveles de cuantificación β [8],

$$C_\beta = \frac{P \log_\beta(N)}{N} \qquad (3)$$

donde $log_\beta(N)$ es el logaritmo en base β de N.

En la Figura 1 (d) se muestra un ejemplo del valor de complejidad de LZ (para $\beta=100$) calculado sobre una ventana móvil de 0.5 s de la señal MMG filtrada paso alto. Como puede observarse, este parámetro también está relacionado con el esfuerzo respiratorio realizado en la inspiración.

2.4. Procesado de señal

La identificación de los ciclos respiratorios y del inicio y fin de la contracción del músculo diafragma se realizó a partir de la señal P_{ins}. Se estimaron dos parámetros de la señal P_{ins} en cada ciclo respiratorio: la presión inspiratoria media (P_m) y máxima (P_M) alcanzadas durante el ciclo.

La señal MMG diafragmática fue filtrada mediante un filtro paso-alto de tipo Butterworth con una frecuencia de corte de 5 Hz. Una vez filtrada, sobre cada ciclo detectado se calculó la entropía de Rényi (H_α), para un rango de valores de α entre 0.001 y 100, y el índice de complejidad de LZ (C_β), para un rango de valores de β entre 2 y 1000.

La relación entre la P_M y la P_m desarrollada en cada ciclo, y los parámetros de entropía de Rényi y de complejidad de LZ se analizó mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

3. Resultados

La Figura 2 muestra la evolución del coeficiente de correlación de Pearson entre los parámetros de presión inspiratoria y la entropía de Rényi (H_α) para una variación del parámetro α entre 0.001 y 100 (Figura 2. a y c), y entre los parámetros de presión inspiratoria y el coeficiente de complejidad de Lempel-Ziv (C_β) para una variación del parámetro β entre 0 y 1000 (Figura 2 b y d).

En el caso de la entropía de Rényi los valores máximos del coeficiente de correlación se alcanzaron para valores de α alrededor de 0.1. Los máximos valores alcanzados se obtuvieron con el parámetro de P_m (0.72 y 0.76, para los perros 1 y 2, respectivamente).

En cuanto al índice de complejidad de LZ, en general el coeficiente de correlación es mayor valores bajos (menores que 100) del número de niveles de cuantificación β, pero se observa una gran variabilidad del coeficiente con el parámetro β. Los valores máximos alcanzados fueron también con el parámetro de P_m (0.75 y 0.73, para los perros 1 y 2, respectivamente).

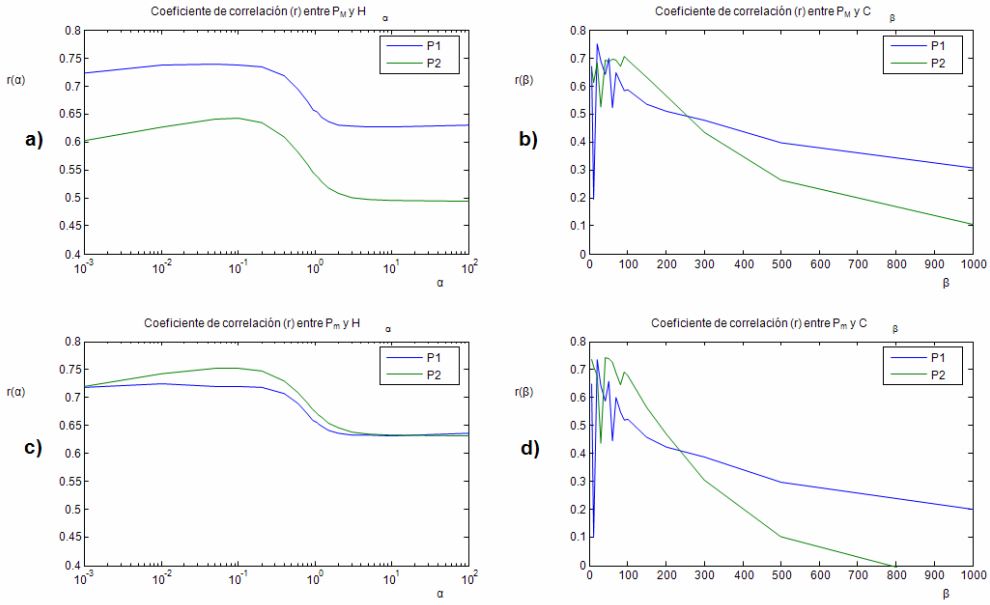


Figura 2. *Evolución del coeficiente de correlación de Pearson entre los parámetros de presión inspiratoria (a) entre la presión máxima y el índice de complejidad de Lempel-Ziv, (c) entre la presión media y la entropía de Rényi, (a) entre la presión máxima y el índice de complejidad de Lempel-Ziv, (d) entre la presión media y la entropía de Rényi, en función de los parámetros de cálculo α y β.*

4. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha presentado la aplicación del análisis de los índices de entropía de Rényi y del índice de complejidad de LZ para caracterizar el comportamiento no lineal de señales MMG diafragmáticas, con la intención final de relacionar cambios en los niveles de complejidad de esta señal con cambios en el nivel de esfuerzo respiratorio, evaluado mediante la presión inspiratoria registrada en boca. Se ha observado que ambos métodos son adecuados para el análisis de las señales MMG, obteniéndose mayores niveles de complejidad cuando el esfuerzo respiratorio aumenta.

El comportamiento observado de la entropía de Rényi para un valor de α de 0.1 fue superior al comportamiento observado utilizando la entropía de Shannon ($\alpha \rightarrow 1$) propuesta en un trabajo anterior [6]. Aunque se han encontrado niveles de correlación superiores para el índice de complejidad de LZ, se ha observado que existe una gran sensibilidad del método con la selección del número de niveles de cuantificación β. Esta gran variabilidad podría ser debida a la corta duración de las señales analizadas, ya que el índice de complejidad de LZ necesitaría al menos 1000 muestras para proporcionar un valor de complejidad fiable, mientras que los ciclos respiratorios analizados tenían una duración de entre 2 y 3 segundos (entre 400 y 600 muestras). Esta corta duración podría causar índices de complejidad más elevados de lo normal y fluctuación en la estimación del índice. De cualquier forma, si se utilizan valores de β entre 20 y 60 se obtienen coeficientes de correlación elevados entre el índice de complejidad LZ obtenido y los parámetros de esfuerzo respiratorios.

Nuestros resultados sugieren que estas técnicas de análisis no lineal podrían ser de gran utilidad para detectar y cuantificar cambios de esfuerzo respiratorio mediante el análisis de señales MMG respiratorias y, por tanto, serían potencialmente útiles para la evaluación no invasiva del sistema respiratorio.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado parcialmente por el proyecto TEC2007-68076-C02-01 del Ministerio de Educación y Ciencia.

Referencias

[1] C. Orizio, "Muscle Sound: bases for the introduction of a mechanomyogaphic signal in muscle studies," Crit. Rev. Biomed. Eng., 21, pp. 201–243, 1993

[2] C. Orizio, R. V. Baratta, B. He Zhou, M. Solomonow, and A. Veicsteinas, "Force and surface mechanomyogram frequency responses in cat gastrocnemious", J. Biomech., 33, pp. 427-433, 2000

[3] J. Celichowski, K. Grottel, and E. Bichler, "Relationship between mechanomyogram signals and changes in force of human forefinger flexor muscles during voluntary contraction", Eur. J. Appl. Physiol., 78, pp. 283-288, 1998

[4] F. Esposito, D. Malgrati, A. Veicsteinas and C. Orizio, "Time and frequency domain analysis of electromyogram and soundmyogram in the elderly," Eur. J. Appl. Physiol., 73, pp.503–510, 1996.

[5] A. Torres, J.A. Fiz, B. Galdiz, J. Gea, and R. Jané, "Non invasive assessment of respiratory muscle effort by means the study of diaphragm movement registered with surface sensors. Animal model (dogs)," 26th Ann. Conf. IEEE-EMBS, 2004

[6] A. Torres, J.A. Fiz, B. Galdiz, J. Gea, J. Morera and R. Jané, "Inspiratory Pressure Evaluation by means of the Entropy of Respiratory Mechanomyographic Signals," 28th Ann. Conf. IEEE-EMBS, 2006

[7] A. Rényi, "On measures of information and entropy," in Proceedings of the 4th Berkeley Symposium on Mathematics, Statistics and Probability, 1961, pp. 547-561

[8] A. Lempel and J. Ziv, "On the complexity of finite sequences," IEEE Trans. Inform. Theory, vol. IT-22, pp. 75-81, 1976

[9] X. S. Zhang, R. J. Roy, and E. W. Jensen, "EEG complexity as a measure of depth anesthesia for patients," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 48, pp. 1424-1433, 2001

ANALISIS COMPARATIVO DE TRES METODOS PARA OBTENER LA PERIODICIDAD DEL REGISTRO ECG

A. García-Sánchez[1], J. Roca-Dorda[2], JL Ramón-Valencia[2], A. Monge-Argilés[3], A. Guillamón Frutos[1], y J Roca-González[2]

[1] Grupo de Investigación. Modelos y sistemas para procesado de señales y series temporales, astronomía y fiabilidad de sistemas,

[2] Grupo Investigación Electrónica Industrial y Médica (EIMED).

Universidad Politécnica de Cartagena,

[3]Servicio de Neurología.

Hospital General de Alicante

España

Resumen

La digitalización del electrocardiograma (ECG) puede resultar de mayor utilidad que la registrada en papel y el análisis visual que hasta hace muy poco tiempo realizaban los cardiólogos. Además actualmente se conoce que existen diversas enfermedades y procesos que pueden alterar el ECG de forma prolongada en el tiempo, aunque no sea evidente de forma visual. Esto ocurre con el Parkinson y algunos Parkinsonismos. Estos enfermos pueden padecer alteraciones cardiacas y pueden ser beneficiarios de las posibilidades del "análisis digital de señales" aplicado a la ECG, cuyos registros pueden analizarse en tiempo real o diferido. Con un Holter digital se obtienen registros de larga duración procedentes de personas que no padecen la enfermedad,"grupo control (GC)", y un "grupo de enfermos de Parkinson" (EP). [1]. Para obtener señales digitales ECG de calidad, nuestro equipo ha desarrollado una herramienta informática virtual en el entorno LabVieW 7.1 que es muy flexible y adaptable en la obtención de características tales como la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca. Han sido probados varios algoritmos diferentes y hemos seleccionando tres opciones que denominamos: Rápida, Lenta, y Oscilante [2], en los tres casos se obtiene la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca (VFC), incluso en señales que presentan distintas dificultades como ruido, artefactos, etc.

El software desarrollado, actualmente en plena evolución, también permite calcular otros parámetros, en el dominio del tiempo y de la frecuencia; En nuestro caso tras una detallada revisión bibliográfica, pretendemos obtener los mas adecuados para realizar un diagnóstico temprano de la EP y otros Parkinsonismos.

1. Introducción

La variabilidad de frecuencia cardiaca (VFC), se define como una medida consecutiva de la duración temporal de los intervalos R-R' sucesivos, que se corresponden con el periodo cardiaco completo que sucede en ese instante [3], **Figura 1.**

Según la bibliografía consultada, [4]. la variación de la frecuencia cardiaca se produce a un ritmo diferente en los EP que en aquellos que no padecen la enfermedad

Para la utilización de esta técnica, teniendo en cuenta la duración de un ciclo cardiaco completo, es preciso adquirir la señal ECG en registros de larga duración obtenidos simultáneamente a la realización de ciertas actividades específicas. [5] Tanto para los sujetos de estudio como para los controles,

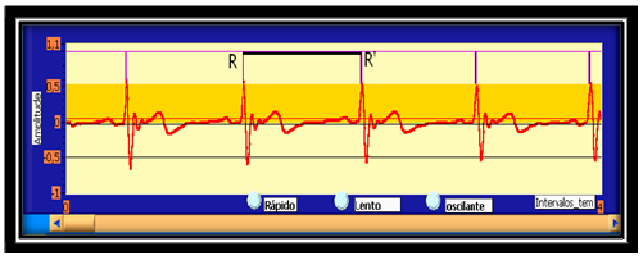


Figura 1. *Representación esquemática de los intervalo R-R', obtenidos directamente de una de las señales estudiadas.*

Los registros, obtenidos a través del Holter digital, serán analizados para establecer una estimación de la relación entre corazón y Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Hay que considerar que el funcionamiento del corazón es controlado tanto por los nervios *simpáticos* como *parasimpáticos* (vagos), [6]. En la **figura 2,** se muestra una representación de las notables diferencias existentes entre el gasto cardiaco originado por las estimulaciones simpática y parasimpática.

Estando los dos sistemas relacionados en su comportamiento; frente a la estimulación simpática y parasimpática se puede observar en la **figura 2** un incremento del efecto asociado a la estimulación simpática máxima -banda roja- frente a la estimulación parasimpática que da lugar a la banda amarilla o de menor contraste. Esto genera una doble posibilidad de alteración del ritmo cardiaco. Precisamente el los EP se produce esta circunstancia ya que ambos sistemas resultan alterados, a lo largo del desarrollo de la enfermedad,

Los registros ECG se obtienen con un Holter digital y en periodos de larga duración. Para la caracterización de las señales se hace uso del software desarrollado, que permite la obtención de la variación de los periodos cardiacos y otros parámetros que ya han sido presentados en ocasiones anteriores [5].

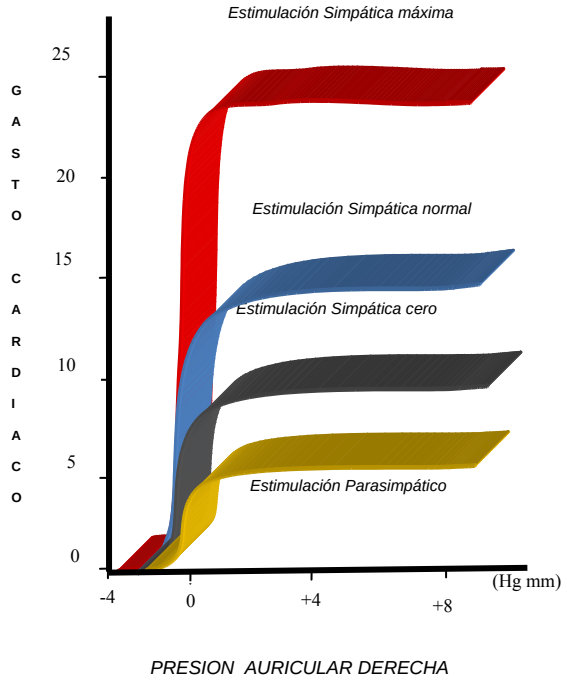


Figura 2. *Efecto de diferentes grados de estimulación simpático-parasimpática sobre la curva del gasto cardiaco*

La captación del ECG se realiza simultáneamente a la aplicación de una batería de pruebas físicas específicamente definidas para evidenciar la variabilidad del periodo cardiaco. El Software ofrece la posibilidad de hacer un pre-acondicionado del ECG, mediante un filtrado digital, o utilizar la señal o su opuesta (cambiada de signo). Así podemos comprobar, en directo, cómo se comporta la señal pre-acondicionada respecto a la precisión de los resultados obtenidos en la VFC. En cualquier caso, y a la vista del resultado obtenido, el operador del software, decidirá si es conveniente aplicar estos pre-acondicionamientos, específicamente diseñados para los casos de registros "con dificultad añadida".

Es habitual optar por aplicar un filtro paso bajo, ya que en muchas ocasiones las señales presentan una serie de interferencias en frecuencias altas producidas por la mala posición de los electrodos, ruidos triboeléctricos dinámicos, etc. Posteriormente y una vez acondicionada la señal, se procede a detectar la VFC, cuyo resultado genera una gráfica como la mostrada en la **figura 3.**

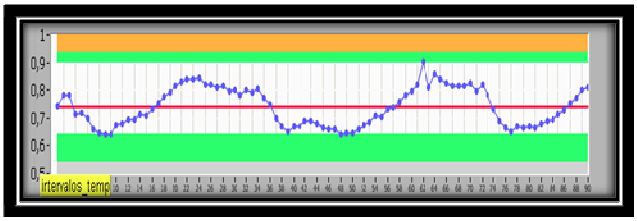


Figura 3. *Representación gráfica de la variación de los periodos sucesivos en ritmo cardiaco (conocida como tacómetro del corazón).*

En la **figura 3,** se muestra un registro de la VFC obtenida, cuando el paciente realiza una de las cuatro actividades prefijadas [5] para la obtención de la VFC en condiciones diferentes, (sin que ello suponga un esfuerzo demasiado alto para los sujetos de estudio o los controles). Como puede observarse, en este caso, la VFC se comporta también de forma periódica con una lenta variación. No llegando a dos ciclos completos en todo el registro ECG. La línea roja es el valor medio y las franjas verdes representan los límites superior e inferior del 95% de confianza. La banda naranja constituye los límites del 99% de confianza.

Los ECG obtenidos se guardan en una base de datos digitalizada que permite registrar señales en periodos temporales sucesivos (varios meses o incluso años). Esto puede ser importante para seguir la evolución de los parámetros controlados con el avance de la enfermedad

También podemos obtener otros parámetros, en el dominio de la frecuencia, tales como medidas en distintos intervalos de la Densidad Espectral de Potencia, a baja frecuencia, que forma parte de los objetivos generales del estudio a realizar. La VFC es solamente uno de los parámetros que pretendemos estudiar, en relación con las alteraciones que los EP sufren en el ritmo cardiaco y que evolucionan de forma distinta que en los sujetos de control [2]. Por otra parte, este trabajo, se orienta específicamente a la obtención precisa de la VFC, y hemos desarrollado tres algoritmos que se ajustan a las situaciones más comunes y a la detección de errores en el cálculo de la VFC, a lo largo del desarrollo del software fueron probados varios algoritmos más de detección, intentando equilibraran la rapidez frente a la dificultad de cálculo. Finalmente se optó por tres vías de cálculo o algoritmos distintos que nos permiten analizar visualmente la precisión de la medida de la VFC, simplemente por selección de una opción mediante un "botón" del programa.

2. Metodologías Aplicadas.

La tarea de detección de la periodicidad de la ECG, en el dominio del tiempo, es relativamente sencilla cuando la señal es de buena calidad. En este caso bastará con definir un umbral de amplitud, que detecte los índices de los máximos, puesto que estos índices representan, en el dominio del tiempo, el periodo correspondiente. Sin embargo esta situación puede complicarse bastante cuando la señal evaluada presenta ruidos o artefactos por cualquiera de las causas descritas con anterioridad.

No es posible asegurar que exista una forma óptima general e inequívoca de detectar los periodos, tarea que resulta más difícil cuando la señal está más contaminada. Por otra parte, también hay que considerar la propia distribución de estas anomalías a lo largo de la señal registrada, ya que pueden aparecer tramos de una buena calidad de la señal junto a otros tramos de señal defectuosa. Por este motivo hemos desarrollado algoritmos que se adaptan a estos tramos de mayor dificultad permitiéndonos obtener resultados robustos en cualquiera de los casos. A continuación se describen tres de estas vías que se complementan entre sí para posibilitar la obtención de un valor VFC sin errores.

2.1 Algoritmo "Umbral de Corte"

Definimos como *umbral de corte*, aquella amplitud que sólo es superada por los máximos sucesivos de la señal ECG normalizada. Dichos máximos representan los límites del intervalo de cada periodo y, por tanto, la distancia temporal entre índices sucesivos, de la que se extraerá la VFC. La periodicidad será establecida por la distancia, en segundos, entre máximos sucesivos si queremos los intervalos con dimensión temporal Este método es muy sencillo eficaz y rápido cuando la señal ECG está limpia. Por el contrario si la señal presenta alteraciones en forma de ruido -e incluso variaciones importante en amplitud- el resultado es incierto. Ver **Figura 4.**

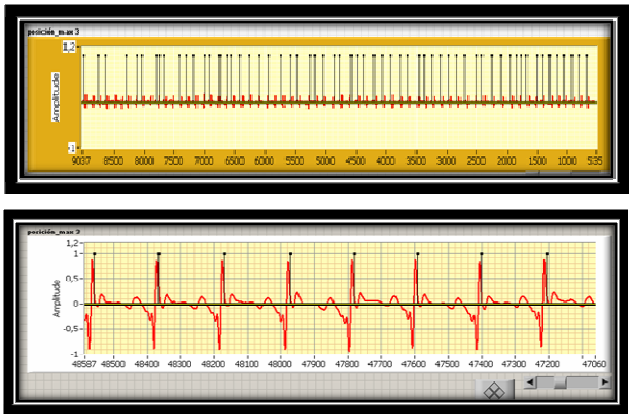


Figura 4. *Algoritmo "Umbral de Corte" para detección de la amplitud máxima entre intervalos sucesivos en la señal.*

2.2 Algoritmo "Detección de máximos por umbral en tramos cortos".

En este algoritmo, se divide la señal en tramos cortos, por ejemplo de 512 muestras que corresponden aproximadamente a 2,3 segundos y contiene alrededor de tres periodos completos; luego se aplica a cada tramo el algoritmo de corte por nivel o umbral y se obtienen los índices de la periodicidad de la señal para estos tramos. Seguidamente se recompone la señal, uniendo los tramos en forma sucesiva y ordenada. Este método arroja buenos resultados en aquellas señales en que la periodicidad esta clara, siendo menos sensible a variaciones importantes de amplitud. En esencia, este algoritmo es más robusto frente al ruido y los artefactos, pero no en la totalidad de los casos **figura 5.**

Este algoritmo es, en su ejecución, más lento que el anterior pero, aunque mejora los resultados de éste, en algunos casos, no es capaz de evitar una deficiente detección de ciertos periodos de la VFC. A partir de estas consideraciones se evidenció la necesidad de incluir el tercer algoritmo que a continuación se expone.

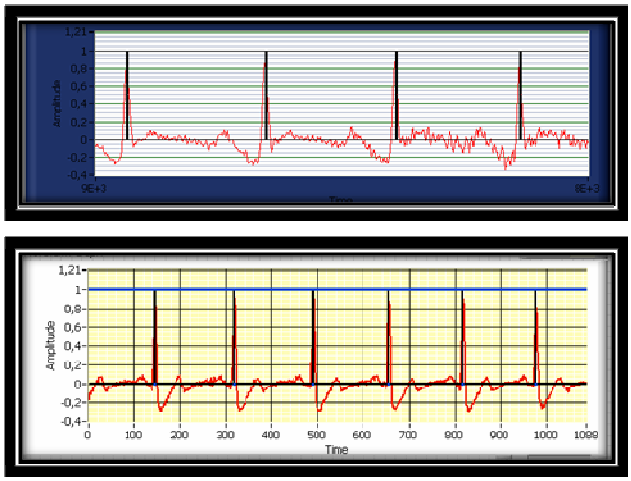


Figura 5. *Algoritmo "Detección de máximos por umbral en tramos cortos".*

2.3 Algoritmo detección de máximos absolutos de la señal ECG completa.

Este algoritmo se basa en la detección del máximo absoluto de todo el registro ECG, y su posterior sustitución por un valor negativo y significativamente menor que la amplitud normalizada de la señal. Por ejemplo -10 para una señal normalizada entre 1 y -1.

De este modo se van obteniendo los máximos absolutos de la señal que a su vez "van desapareciendo" por lo que no pueden volver a ser detectados. Se obtienen así los índices, inicialmente de forma desordenada, pero se reordenan de forma correlativa sin más que conocer su valor.

Este método, además de detectar al máximo absoluto de toda señal, toma nota del índice correspondiente y procede a eliminar las amplitudes anteriores y posteriores a los índices. De esta forma el máximo de la señal no será el mismo (porque se ha eliminado) y se buscaran otra vez los máximos existentes en cualquier otro lugar de la señal.

En resumen se trata de un proceso iterativo que detecta los índices correspondientes a los máximos de forma aleatoria (puesto que no están ordenados los índices de menor a mayor amplitud). Ver la **figura 6**

Este algoritmo, çe comporta de una manera muy robusta frente al ruido y otras alteraciones presentes en la señal, pero resulta más lento que los anteriores y debe ser utilizarlo en aquellos casos especiales en los que los otros algoritmos no arrojan el resultado esperado. **Figura 6.**

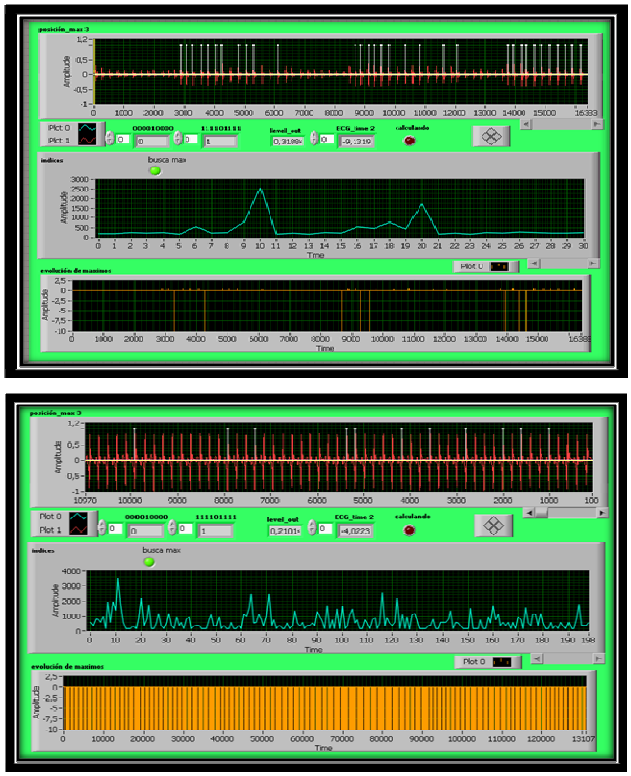


Figura 6. *Algoritmo "Detección de máximo absoluto de la señal ECG" (Superior; sin optimizar, Inferior; optimizado)*

De la aplicación práctica de estos tres algoritmos, hemos comprobado que, en la herramienta software desarrollada representan una terna de posibilidades que permite adaptarse a cualquier tipo de señal ECG.

3. Comentarios y conclusiones.

El software desarrollado bajo entorno LabView, es una herramienta útil y fácilmente utilizable para la extracción del ECG información relevante para el estudio de la EP, pues permite obtener diversos parámetros del ECG que se pueden visualizar de forma sencilla y obtener parámetros de fácil interpretación. En el caso de la VFC el neurólogo puede interpretar de forma rápida y práctica la evolución de la periodicidad, y obtener la mejor aproximación con ayuda de estos algoritmos.

Actualmente el sistema está siendo utilizado, experimentalmente, en los Servicios de Neurofisiología de dos unidades hospitalarias (el Hospital Santa María del Rosell en Cartagena y el Hospital General de Alicante).

En este momento estamos a realizando una captación de datos intensiva que permitirá elevar el número de enfermos y controles que serán utilizados como base de datos para nuestra investigación, cuya finalidad es intentar establecer a partir de una muestra representativa, las diferencias entre el ECG de la población de enfermos (EP), frente al grupo de control.

Agradecimientos.

Los autores desean reconocer la cooperación de la Asociación de Parkinson de Cartagena y los Hospitales Virgen del Rosell, de Cartagena y Hospital general de Alicante

También deseamos expresar nuestra esperanza de que, el recién creado Centro de Investigación de Ingeniería Biomédica para en Discapacitado (CIBID) en la UPCT, represente un nuevo apoyo en esta tarea de investigación, sobre la EP, que cada vez se hace más amplia y por ello más necesitada de soporte institucional.

Referencias

[1] Kallio M, Suominen K. A. M Bianchi, Makikallio T, Haapaniemi T, Astafiev S, Sotaniemi K.A, V.V. Myllyla, Tolonen U. Comparison of heart rate variability analysis methods in patients with Parkinson's disease. Med. Biol. Eng. Comput., 2002, 40, 408-414.

[2] A García-Sánchez, J Roca-Dorda, JL Ramón-Valencia, J Roca-González, A Monge, M Ortega. Computer Based Tool for Temporal and Spectral Analysis of Electrocardiographic Records. Computers in Cardiology 2006; 33 pp: 585−588.

[3] Cerutti, S, Goldberger A, Yoshiharu, Recent Advances in Heart Rate Variability Signal Processing and Interpretation. IEE transactions on biomedical engineering, January 2006, vol. 53, no. 1

[4] Haapaniemi T H, V Pursiainen, Korpelainen JT, Huikuri H V, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson´s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70 (3): 305-310.

[5] García-A, Ramón JL, Monge A, Guillamón A, Dorda J. y González J. Sistema de Ayuda, Análisis e Interpretación de la modificación de la (VFC) EN EP Y PARKINSONISMOS

Actas del XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2007).2007, pág. 158

[6] Guyton, Arthur M.D.†, John E. Hall, Tratado de Fisiología Médica, Editorial ELSEVIER, 11ª Edición, Pagina 11

Aplicación de la 'Synchronization Likelihood' en el diagnóstico precoz de la Enfermedad de Alzheimer

R. Bajo Bretón[1,2], F. Maestú Unturbe[1], M. Sancho Ruiz[3], R. Gutiérrez Díez[1],F. del Pozo Guerrero[1,2]

[1] Centro de Tecnología Biomédica CTB, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, ricbajo@gmail.com, fmaestuu@psi.ucm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España

[3] Dpto. Física aplicada III, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Resumen

En los últimos años, las medidas de sincronización se han convertido en una de las herramientas más útiles para el análisis de la actividad cerebral, y probablemente sea la "Synchronization Likelihood" (S.L.) uno de los tipos de sincronización que más interés esta despertando. Por otro lado, la predicción de qué pacientes con deterioro cognitivo leve desarrollarán demencia es un reto sanitario que está generando recientemente una abundante literatura científica, existiendo poca evidencia acerca de las posibilidades de la Magnetoencefalografía (MEG). En este estudio se ha analizado la actividad cerebral durante la realización de una tarea de memoria en 10 pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y 10 ancianos controles. Los registros se realizaron con un sistema MEG de 148 canales. Los resultados del mismo, parecen indicar que los pacientes que finalmente desarrollaron la Enfermedad de Alzheimer (EA), mostraban un significativo incremento de la SL en los sensores localizados en regiones anteriores. Lo que nos lleva a la posible conclusión de que este grupo de pacientes necesita una mayor sincronización para lograr alcanzar el mismo nivel de eficacia cognitiva que los controles.

1. Introducción

La *"Synchronization Likelihood"* (S.L.) fue descrita por primera vez por C.J. Stam y B.W. van Dijk en el año 2002 [1]. Posteriormente junto con T. Montez [2], publicaron una revisión del método, que incluye los criterios para ajustar los distintos parámetros del mismo. Básicamente la SL, consiste en una sincronización en amplitud aplicada dentro de dos ventanas 'móviles' de referencia, estimando la probabilidad de que las señales correspondientes a dos canales distintos en dichas ventanas estén sincronizadas [3].

El método SL parece ser, además, una herramienta muy apropiada para entender y analizar las redes neuronales a partir de las señales de EEG y MEG [4], especialmente útil en el diagnóstico de pacientes con la Enfermedad de Alzheimer (EA) y/o Deterioro Cognitivo Leve (DCL).

El objetivo de este trabajo es precisamente aplicar dicha sincronización a registros de MEG de pacientes con DCL de los que conocemos su evolución clínica, varios años después; sabiendo a priori cuales de ellos acabaron desarrollando la EA y cuales no. Con este diseño consideramos que se puede verificar la eficacia de la SL para este tipo de análisis. Este estudio constituye el primero en la literatura que analiza pacientes con DCL mediante el marco de la SL.

2. Material y métodos

Se analizaros dos grupos de sujetos: 1) 10 sujetos con DCL, diagnosticados según los criterios de Petersen et al (1999) [5] y 2) 10 sujetos ancianos controles que no presentaban historia de patología neurológica o psiquiátrica.

La actividad cerebral de cada uno de los sujeto fue registrada durante la realización de la tarea de Stenberg. En dicha tarea, se presentaron 5 letras durante 3 segundos, que el individuo debe memorizar. Posteriormente se van mostrando durante 1 segundo letras, de una en una. El paciente debe contestar si dicha letra estaba entre las memorizadas o no. Para el estudio, sólo se

tuvieron en cuenta las respuestas acertadas, que estaban libres de artefactos. Este tipo de tarea esta relacionada con uno de los principales síntomas de estos pacientes la recuperación de información.

A los pacientes con DCL se les realizó un seguimiento posterior para comprobar la evolución de su estado cognitivo, y de esta forma obtener información acerca de cuales de ellos acababan desarrollando la EA.

Los registros se realizaron mediante un sistema de MEG de 148 canales.

Antes de procesar la SL, se calcularon los distintos parámetros del análisis, siguiendo las indicaciones referidas en [1] [2]. Teniendo en cuenta las características de nuestras señales: frecuencia de muestreo (255 Hz), longitud (1 segundo), y, que no se filtraron en bandas. Dichos parámetros fueron:

m =10, l=1, W_1 = l x m = 10, W_2 = 255

y p_{ref} = 0.05

siendo, m (embedding dimension), l (lag), W_1 y W_2 (tamaño de 'ventana') y p_{ref} (probabilidad de referencia)

Una vez 'ajustada' la S.L., el procedimiento seguido fue el siguiente:

- A los dos grupos de pacientes (DCL y ancianos controles), se les sometió a la Tarea de Sternberg mientras se registraba su actividad cerebral con el equipo MEG.

- De todas las respuestas (de 1 segundo de duración), seleccionamos 20 cuya solución al test fuera correcta. Es decir, por cada paciente (DCL o control) teníamos 20 respuestas.

- Para cada sujeto se aplicó la S.L a cada par de sensores del equipo MEG (148 x 148) y para cada una de las 20 respuestas.

- Una vez calculadas todas la matrices de sincronización, correspondientes a ambos grupos DCL y control, se procedió a buscar diferencias estadísticas. En primer lugar, se aplicó un test no paramétrico (Kruskal-Wallis) y posteriormente el False Discovery Rate [6].

- En los sensores en los que la estadística nos indicaba claras diferencias entre ambos grupos, se calculó el porcentaje de variación de la sincronización.

3. Resultados

Aunque este resultado habrá de confirmarse con una muestra mayor de sujetos, en marcha en la actualidad, una importante conclusión parece derivarse de los resultados disponibles: que entre los pacientes con deterioro cognitivo leve, aparecen dos subgrupos distintos. Por un lado un subgrupo que presenta prácticamente los mismos valores de sincronización que los pacientes control. Y otro subgrupo que muestra un significativo incremento de la sincronización en los sensores localizados en regiones anteriores (ver figura 1).

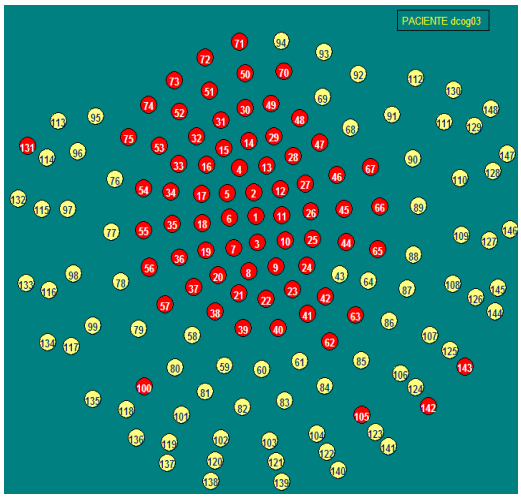


Figura 1: *posición de los 148 sensores del equipo MEG, y en rojo, sensores en los que el valor de la SL era superior en los sujetos DCL.*

Durante los años posteriores al registro de los datos cuyos resultados se han presentado, el Centro de Magnetoencefalografía (UCM) y el Hospital Clínico de Madrid, realizaron el seguimiento de los pacientes involucrados en el estudio, con la idea de conocer cuales de dichos pacientes acababan finalmente desarrollando la EA.

Gracias a esto, conocemos la evolución de los pacientes con DCL. Este estudio de seguimiento nos llevo a conocer que los pacientes con DCL con mayores índices de sincronización en las regiones anteriores eran los que habían desarrollado EA. Esto parece indicar, como se ha mencionado antes, que el aumento de sincronización de determinadas zonas, podría ir ligado a un futuro desarrollo de la EA. Una posible interpretación de este hallazgo sea que debido a que este grupo de pacientes muestra un

deterioro cognitivo necesita una mayor sincronización para lograr alcanzar el mismo nivel de eficacia cognitiva que los controles.

Estos resultados parecen confirmar lo visto hasta ahora con equipos de fMRI y PET [7], y que hasta la fecha no se habían comprobado con MEG.

Como ya se ha mencionado, todos los resultados obtenidos, lo son sin filtrar previamente los datos en las distintas bandas de interés (gamma, delta, beta,…). En la actualidad este es uno de los pasos en el que nos encontramos, y confiamos en que con dicho filtrado previó, podremos llegar a un interpretación mas completa de nuestros resultados. Asimismo estamos incrementando el número de sujetos analizados, con el fin de dar más consistencia y confirmar los resultados.

Agradecimientos

Este proyecto fue parcialmente financiado por el programa CIBER de Bioingeniería (IP Francisco del Pozo) y una beca del ministerio de educación y ciencia SEJ-2006-07560 (IP Fernando Maestú)

Además, agradecer a todos los miembros del Centro de Magnetoncefalografía (UCM) de la Universidad Complutense de Madrid su inestimable ayuda y consejo. Al Profesor Miguel Sancho (CC Físicas UCM) que ha colaborado desinteresadamente en este estudio. Y a los investigadores del Grupo de Bioingeniería y Telemedicina de la UPM por su asistencia permanente

Referencias

[1] Stam C.J., van Dijk B.W. Synchronization Likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. Physica D: Nonlinear. Vol 163, Issues 3-4, 15 March 2002, Pages 236-251.

[2] Montez T, Linkenkaer-Hansen K., van Dijk B.W. Stam C.J. Synchronization likelihood with explicit Time-frequency priors. NeuroImage 33 (2006) 1117-1125.

[3] Pereda E., Quiroga R.Q., Bhattacharya J. Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals Synchronization. Progress in Neurobiology. 77(2005) 1-37.

[4] Y.A.L. Pijnenburg, Y. vd Made, A.M. van Cappellen van Walsum, D.L. Knol, Ph. Scheltens, Stam C.J. EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease during a working memory task. Clinical Neurophysiology 115(2004) 1332-1339.

[5] Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch. Neurol. 1999; 56: 303-308.

[6] Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J.R. Statist. Soc. B (1995), 57, No- 1, pp. 289-300.

[7] Wermke M., Sorg C., Wohlschläger A.M., Drzezga A. A new integrative model of cerebral activation, deactivation and default mode function in Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging, DOI 10.1007/s00259-007-0698-5

ESTUDIO CINEMATICO DE LA MOVILIDAD DEL RAQUIS CERVICAL EN PACIENTES CON DEFICIT DE EQUILIBRIO UTILIZANDO TECNICAS DE VIDEOFOTOGRAMETRIA.

B. Galicia Moreno[1], J.M. Baydal Bertomeu[1], J.D Garrido Jaén[1], A. Casals Gelpí[2], M.F. Peydro de Moya[1]

[1] Instituto de Biomecánica de Valencia.

Universidad Politécnica de Valencia, edificio 9C

Valencia, España. {berenice.galicia, chema.baydal, david.garrido, paqui.peydro@ibv.upv.es}

[2] Institut de Bienginyeria de Catalunya, Barcelona. Universitat Politècnica de Catalunya. {alicia.casals@upc.edu}

Resumen

La región cervical cumple con importantes funciones dentro de la orientación y la conservación del equilibrio en el ser humano. En el presente trabajo se estudia la cinemática de la región cervical en pacientes que han manifestado eventos vertiginosos (mareo, inestabilidad, vértigo) con técnicas de videofotogrametría. Se evaluaron movimientos de FE, FL y R en un grupo de control y grupo con patologías, para determinar ángulos de rotación, velocidades angulares y aceleraciones en dichos movimientos. La estimación objetiva de la cinemática cervical a priori y a posteriori resulta ser muy valiosa en el seguimiento de la rehabilitación de un paciente. Este estudio nos muestra la utilidad del análisis de la cinemática cervical en la evaluación de pacientes con patología vertiginosa.

1. Introducción

Existen estudios que demuestran la presencia de una disminución de la capacidad de realización de movimientos activos de la región cervical en sujetos con alguna patología como el dolor cervicogénico, traumatismo o por consecuencias de latigazo cervical, respecto a los sujetos sanos [1], [2]. El análisis cinemático del movimiento cervical parte de las medidas extraídas mediantes distintas técnicas y con distintos objetivos. Se han empleado electrogoniómetros [3], [4] para medir el rango de movimientos en poblaciones con cervicalgias crónicas y en poblaciones sin patología; se ha evaluado el uso de los sensores de orientación [5], [6] para medir los movimientos del raquis cervical en poblaciones de pacientes con dolor cervical; la electromiografía [1] se ha utilizado para evaluar la disminución del movimiento cervical provocado por un evento de latigazo cervical. Los sistemas electromagnéticos [7], [8] se han utilizado para medir la movilidad de la región cervical y modelarla cinemáticamente; las técnicas radiográficas [9], [10], [11] también han sido empleadas para evaluar el rango de movimientos en sujetos que han padecido latigazo cervical y la diferencia del movimiento normal comparado con el del raquis inestable. La craneocorpografía por su parte [12] también se ha empleado para evaluar las disfunciones consecuencia del latigazo cervical. Sin embargo, ninguna de estas técnicas y metodologías ha reportado su uso en la valoración del movimiento en pacientes que padezcan problemas vestibulares. Un paciente con padecimientos de vértigos, mareos o inestabilidad conlleva asociado a su estado una limitación en la realización de su movilidad cervical por lo que su evaluación reportaría información objetiva para el especialista.

Por cuestiones éticas y de adaptación no todos los instrumentos de registro tienen sitio en el área clínica, ya sea por considerarse un riesgo para la integridad del paciente o por no adaptarse al entorno. Sin embargo un sistema de registro basado en videofotogrametría es considerado no invasivo y el registro de secuencias de vídeo permite el análisis completo de una señal como la descrita por el movimiento de la cabeza.

El objetivo de este estudio es identificar las variables cinemáticas que contribuyen a la caracterización de un patrón de movimiento cervical de personas con patología vertiginosa mediante el análisis 3D del movimiento con técnicas de videofotogrametría.

2. Método

El principal objetivo de la presente investigación es realizar un análisis cuantitativo de la evolución del movimiento cervical en pacientes con problemas de mareos que hubiesen manifestado disminución de su movilidad cervical. Se evaluaron los movimientos activos del raquis cervical con el objeto de detectar parámetros que permitieran distinguir entre sujetos con mareos de los sanos. La evaluación de los movimientos propuestos supone realizar un análisis de su ejecución en los tres ejes del espacio. Estos movimientos son ejecutados en tres planos (sagital, coronal y transversal), FE (eje Y), FL (eje x) y R (eje z), y mediante el análisis de los gestos con un

sistema de fotogrametría se evalúan los movimientos 3D. De esta manera se pretende detectar variables cinemáticas que contribuyan a la caracterización de un patrón de movimiento cervical de personas con patología vertiginosa empleando técnicas de videofotogrametría.

3. Experimentación

3.1. Muestras de estudio

Para la realización de la fase experimental se requirieron dos grupos de estudio, un grupo de control formado por un conjunto de diez personas, hombres y mujeres con edades entre los 25 y los 43 años, sin ninguna patología vertiginosa aparente no habiendo reportado problemas de movilidad cervical con anterioridad a las pruebas. El segundo grupo fue el de pacientes con alguna patología formado por ocho personas de sexo femenino de edades entre 32 y 72 años. De acuerdo con los médicos son las mujeres quienes presentan mayor interés en buscar ayuda médica en presencia de un padecimiento que altere su equilibrio y les impida realizar sus actividades cotidianas. Estas pacientes fueron remitidas por el médico rehabilitador por presentar eventos vertiginosos, mareo o inestabilidad con anterioridad a la prueba, así como movilidad cervical reducida.

3.2. Protocolo de medida

Se dieron instrucciones a los pacientes de realizar movimientos cervicales en tres direcciones: flexo-extensión (FE), flexión lateral (FL) y rotación (R), estos movimientos cervicales por la dirección en que son realizados (ejes x, y, z), son los movimientos funcionales descritos naturalmente por el raquis cervical.

- **FE**. Partiendo de una posición de referencia se dieron instrucciones de realizar una secuencia de movimientos completos de flexión-extensión durante 30 seg. y se les pidió que intentaran llegar a sus límites máximos en cada una de las direcciones.
- **FL**. Para la realización de este gesto, se indicó a las pacientes que partiendo de la posición de referencia realizaran una secuencia de movimientos de flexión lateral (der-izq.) durante 30 seg., procurando llegar a sus límites máximos.
- **Rot**. Para este movimiento de igual manera desde la posición de referencia se les indicó realizar una secuencia de movimientos de rotación durante 30 seg., intentando llegar a los límites en las 2 direcciones.

Todos los gestos anteriores se realizaron en dos repeticiones y en dos registros cada uno.

3.3. Instrumentación

Se empleó el sistema de fotogrametría Kinescan/IBV, sistema de análisis de movimiento no invasivo. Este sistema está formado por un casco que se coloca en la cabeza del paciente y de cuatro cámaras de vídeo y cuatro fuentes de luz infrarroja que abarcan el área de análisis para el registro de los movimientos cervicales. El casco lleva cuatro marcadores pasivos (reflectantes). Además se colocan dos marcadores reflectantes más en las orejas y uno más en C7 para referenciar el movimiento. Durante el registro de los movimientos el paciente permanece sentado en una silla diseñada con cinchas de sujeción para impedir el movimiento del tronco. Se coloca un espejo a la altura de los ojos como punto de referencia para el paciente donde se pide fije la mirada. Los registros se realizan en secuencias de 30 seg., para los movimientos de FE, FL y R, con una frecuencia de adquisición de 50 Hz.

Figura 1. *Instrumentación casco con marcadores en gesto FL.*

Sabiendo la relación de los ejes anatómicos y la localización de los marcadores, los datos de la posición pueden ser interpretados en ejes coordenados alineados con los vectores de orientación. El sistema convierte los vectores de orientación en ángulos planares de rotación de los ejes *x*, *y*, *z*.

En este primer estudio se realizó un análisis multivariante de los rangos de movimiento, velocidad angular y aceleración. Su objetivo era obtener los parámetros que pudieran distinguir el grupo patológico del grupo normal.

4. Resultados

La movilidad cervical como parte importante de la evaluación clínica fue evaluada mediante el protocolo propuesto [13], tanto para el grupo control como para el grupo patológico observándose diferencias en los tres movimientos FE, FL y R.

Al realizar los movimientos se verificó, que el grupo patológico realizaba los movimientos a una velocidad menor respecto al grupo de control. Al dirigir el movimiento hacia la flexión máxima el movimiento se hace más lento que el descrito hacia la máxima extensión en el grupo patológico.

Del mismo modo en los movimientos de FL y R la velocidad al dirigir el movimiento hacia la derecha e izquierda, presentó diferencias entre los dos grupos. Se presenta un fenómeno constante en el valor de la velocidad de estos gestos y es que en FL y R hacia la derecha los valores de las velocidades resultan ser menores que las realizadas hacia la izquierda. Esta reducción de velocidad, particularmente en los gestos de FL y R nos da pauta para intuir la presencia de algún desorden de tipo vestibular, por la razón de que en el plano coronal, cuando se presenta una inclinación, si los órganos que responden a los cambios de aceleración lineal

(otolitos) presentan una descolocación producen las manifestaciones vertiginosas.

Este fenómeno se observa porque en el grupo de personas con patología el movimiento se hace más lento debido a que una reacción brusca desencadenaría el vértigo o mareo. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.

	FE		FL		ROT	
	SANOS	PATOL	SANOS	PATOL	SANOS	PATOL
ROM (º)	100-120	90-110	85	70	140	125
VEL MAX FLEX (º/s)	-196.49	-122.89	----	----	----	----
VEL MAX EXT (º/s)	194.039	129.21	----	----	----	----
VEL IZQ (º/s)	----	----	-133.36	-100.22	-279.1	-176.6
VEL DER (º/s)	----	----	138.10	98.6	275.36	176.94

Tabla 1*.Tabla de variables resultantes.*

Mediante un análisis de varianza (ANOVA) se encontró que el rango de movimiento es un factor distintivo en los movimientos de flexo-extensión y flexión lateral con significación $\rho<0.05$ para el rango de FE y FL, no así para la rotación que tuvo una significación estadística de 0.082. En la tabla 2 se presenta la significación estadística de las variables de interés.

	FE		FL		ROT	
	SANOS	PATOL	SANOS	PATOL	SANOS	PATOL
	ρ		ρ		ρ	
ROM (º)	0.032		0.041		0.082	
VEL MAX FLEX (º/s)	0.002					
VEL MAX EXT (º/s)	0.004					
VEL IZQ (º/s)			0.004		0.000	
VEL DER (º/s)			0.003		0.000	

***ρ<0.05**

Tabla 2.*Tabla de significación estadística de las variables.*

La velocidad es otro parámetro donde se hace notoria la diferencia entre un grupo y otro. El grupo de personas con patología de equilibrio mostró una restricción del movimiento de la cabeza. El análisis de la varianza de la velocidad resultó el más significativo estadísticamente en los tres gestos y con el mismo comportamiento en ambos sentidos de movimiento (izquierda y derecha) en los gestos de FL y R.

La aceleración también fue un parámetro que se evaluó mostrando ser significativo para FL y R, sin embargo para el movimiento de FE no fue una variable considerada como significativa, al menos en este primer estudio. Este es un resultado susceptible de variar si se incrementa la población.

A pesar de que en este primer estudio exploratorio se tuvo un número reducido de pacientes, se pudo aplicar el protocolo de medida propuesto en los pacientes del grupo patológico. La razón de tener un número reducido en este grupo fue que al ser remitidos por el médico rehabilitador en un lapso de tiempo de 3 meses, para poder llevar a cabo el estudio piloto fueron ocho personas quienes cubrieron los criterios de inclusión solicitados para el estudio. Estos resultados son previos a ampliar el grupo de ensayo y en ciertas patologías en concreto (vértigo posicional paroxístico benigno VPPB y síndrome de Mènière).

5. Conclusiones

En este trabajo de investigación se ha analizado un protocolo de registro de movimientos cervicales con el objeto de discernir entre dos poblaciones. El sistema de fotogrametría Kinescan IBV ha resultado ser objetivo e inocuo en el registro del movimiento de sujetos patológicos. El uso de la videofotogrametría se justifica por ser un método de registro de los movimientos cervicales no invasivo y completo, registrando el movimiento cefálico de manera tridimensional. Los marcadores reflectantes colocados en la cabeza del paciente describen las trayectorias asociadas al movimiento del raquis.

El hecho de utilizar una secuencia de vídeo proporciona una estimación de la posición instantánea del movimiento que describe la cabeza, cuantificando la movilidad cervical, (rango de movimientos activo). El análisis de una señal de vídeo no solamente permite evaluar un solo parámetro como lo hacen otros tipos de sistemas (radiografías, electrogoniómetros) sino que permite conocer otras variables implícitas en la señal, como las velocidades en la ejecución de los gestos y aceleraciones.

Se tiene registro de estudios en los que se evalúa el rango de movimiento cervical con la ejecución de movimientos naturales, pero hasta el momento no se han asociado a una evaluación funcional de patologías vertiginosas. De los tres movimientos evaluados se comprueba que hay una diferencia entre el grupo de personas sanas y el de pacientes con patologías. Sin embargo el gesto FL y R resulta ser el que aporta más información al evaluar el VPPB que será la siguiente fase de este trabajo.

En este primer estudio se observó un número reducido de individuos, obteniendo diferencias entre ambos grupos, lo que nos lleva a inferir el hecho de que ampliando el grupo de estudio se concreten las características halladas y se pueda enfatizar los resultados frente a ciertas patologías (VPPB).

El estudio de la movilidad cervical ha tenido múltiples aplicaciones en la práctica clínica, sin embargo no se ha reportado hasta el momento su uso dentro del ambiente clínico del área ORL. Una razón es porque su estudio se ha limitado a la evaluación del oído interno sin tomar en cuenta un análisis funcional de la movilidad cervical, acción que se encuentra relacionada con el estado patológico del paciente.

Como siguiente objetivo se plantea la aplicación de este protocolo de medida (FE, FL y R) en pacientes con vértigo posicional paroxístico benigno y comprobar si la relación de la baja velocidad en los gestos de FL y R se hace presente de manera constante mientras no sea sometido a una terapia rehabilitadora.

Agradecimientos

Agradecimiento al Dr. Alexandre Cortés Fabregat y al Dr. Enrique Viosca Herrero quienes remitieron los pacientes para este primer estudio exploratorio.

Referencias

[1] Sterling M. A proposed new classification system for whiplash associated disorders-implications for assessment and management. *Manual Therapy* vol 9, 2004 pp 60-70 (ISSN 1356-689X).

[2] Prushansky Tamara, Reuven Gepstein B. Gordon Carlos. Cervical muscles weakness in chronic whiplash patients. *Clinical Biomechanics* vol 20, 2005 pp 794-798.

[3] Pascal M. Prietzel H. Svarrer H. Quantitative posturography in altered sensory conditions: a way to assess balance instability in patients with chronic whiplash injury. *Arch. Phys. Rehabilitation* vol 85, March 2004 pp 432-438 (ISSN 0003-9993).

[4] Feipel V. Pascal J. Normal global motion of the cervical spine: an electrogoniometric study. *Clinical Biomechanics* vol 14, 1999 pp 462-470 (ISSN 0268-0033).

[5] Jasiewickz J. Treleaven J. Wireless orientation sensors: their suitability to measure head movement for neck pain assessment. *Manual Therapy* vol 12, 2007 pp 380-385 (ISSN 1356-689).

[6] Zwart J.A Neck mobility in different headache disorders. Headache vol 37, 1997 pp 6-11 (ISSN 0017-8748).

[7] Ouerfelli M. Kumar V. Kinematic modeling of head-neck movements. *IEEE Transactions on systems man and cybernetics. Part A. Systems and humans*. vol 29, no. 6 November 1999 pp 604-615 (ISSN 1083-4427).

[8] Koerhuis J.C Winters F.C. Neck mobility measurement by means of the Flock of birds electromagnetic tracking system. *Clinical Biomechanics* vol 18, 2003 pp 14-18 (ISSN 0268-0033).

[9] Boyle J. Milne N. Influence of age on cervicothoracic spinal curvature: an ex vivo radiographic survey. *Clinical Biomechanics* vol 17, 2002 pp 361-367 (ISSN 0268-0033).

[10] Kristjansson E. Gunnar L. Brinckmann P. Increased sagital plane segmental motion in the lower cervical spine in women with chronic whiplash associated disorders, grades I-II. *Spine* vol 28, no. 19, 2003 pp 2215-2221 (ISSN 0362-2436).

[11] Hino H. Abumi K. Kanayama M. Dynamic motion analysis of normal and instable cervical spines using cineradiography. *Spine* vol 24, no. 2, 1999 pp 163-168 (ISSN 0362-2436).

[12] Ciavarro G.L. Zinnato C. Alpini D. Quatitative evaluation on stepping test data of patients whith whiplash through digital craniocorpography. *Proceedings of the 25th Annual International Conference of de IEEE EMBS*. Cancún México September 2003 pp 17-21 (ISSN 1094-687X).

[13] Baydal-Bertomeu JM. Galicia-Moreno B. Garrido-Jaen D. Garcia-Mas Maria Amparo. Desarrollo de una nueva metodología para la evaluación biomecánica del movimiento cervical en pacientes con déficit postural. Rehabilitación. *Revista de la Sociedad Española de Rehabilitación y Médicina Física*. vol. 42 Extraordinario 1 2008 p 112 (ISSN 0048-7120).

Determinación de la Difusividad Térmica de Fosfato de Calcio Utilizados en Aplicaciones Biomédicas

M. Méndez-Gonzalez[1], L. Santamaría R.[2], A. Calderón A.[2], A. Cruz-Orea[3] y G. Mendez[4]

[1]Depto. Ciencia de Materiales, ESFM, Instituto Politécnico Nacional, México, D, F. México, mmendezg07@yahoo.com.mx

[2]CICATA, Instituto Politécnico nacional, México, D. F. México,

[3]CINVESTAV, Instituto Politécnico Nacional, México, D. F., México

[4]Facultad de Química, UAQ, Querétaro, México

Resumen

Debido a su gran afinidad con los materiales integrantes de la matriz ósea, los compuestos de fosfato de calcio han tenido una mejor aceptación dentro de los materiales estudiados como biomateriales de substitución ósea. La correlación entre las propiedades térmicas de los fosfatos de calcio sintético y las propiedades térmicas del hueso natural es de suma importancia debido a que se busca que el material sintético tenga propiedades térmicas similares al fosfato de calcio natural. En este trabajo se reportan los valores de la difusividad térmica de fosfatos de calcio sintético, aplicando la técnica fotoacústica de celda abierta. Se presenta una comparación de nuestros resultados, con los valores de difusividad térmica reportados en la literatura para dentina y esmalte dental humano. La difusividad térmica de los fosfatos de calcio sintético resulta ser 95% similar a la difusividad del fosfato de calcio natural.

1. Introducción

Dentro de los materiales estudiados como biomateriales de substitución ósea, los que han tenido una mejor aceptación han sido los compuestos de fosfato cálcico, debido a su mayor afinidad con los materiales integrantes de la matriz ósea. La correlación entre las propiedades térmicas de los fosfatos de calcio sintético y las propiedades térmicas del hueso natural es de suma importancia debido a que se busca que el material sintético tenga propiedades térmicas similares al fosfato de calcio natural. De las técnicas fototérmicas, la fotoacústica ha resultado ser de gran utilidad en estudios relacionados con materiales biológicos, los cuales usualmente presentan muchas dificultades debido a una alta dispersión a la luz y estructuras que varían con la profundidad. Las posibilidades que ofrecen las técnicas fototérmicas para determinar las propiedades térmicas han sido ampliamente demostradas.

La técnica fotoacústica en la configuración de celda fotoacústica abierta (CFA) aplicada a la caracterización térmica en sólidos se ha utilizado desde su presentación hasta nuestros días en la medición de las propiedades térmicas en una variedad de materiales de pequeño espesor [1] [2].

2. Desarrollo Experimental

La síntesis de los fosfatos de calcio se llevó a cabo mediante el método de precipitación. Se preparó una solución de ácido fosfórico a una concentración de 0.3 molar (0.3M H3PO4), mientras que la solución de hidróxido de calcio tuvo una concentración de 0.5 molar (0.5M Ca(OH)2). Posteriormente, la solución se dejó reposar durante una semana con el objeto de asegurar que la reacción fuera completa y se obtuviera el precipitado. De esta reacción se obtuvo un precipitado de color blanco y de apariencia gelatinosa. El precipitado obtenido fue separado por decantación y secado en una estufa durante 24 h. Posteriormente el precipitado fue calcinado a 800°C durante 2 h, con el fin de estabilizar las fases metaestables. Finalmente, el fosfato de calcio fue molido hasta obtener un tamaño de partícula de 0.74µm. Su cristalinidad se determinó mediante difracción de rayos x. Para la determinación de la difusividad, se prepararon varias muestras en forma de discos de 10 µm de diámetro a partir del fosfato de calcio en polvo. En la Figura 1, se muestra la distribución experimental de la técnica fotoacustica de celda abierta (CFA).

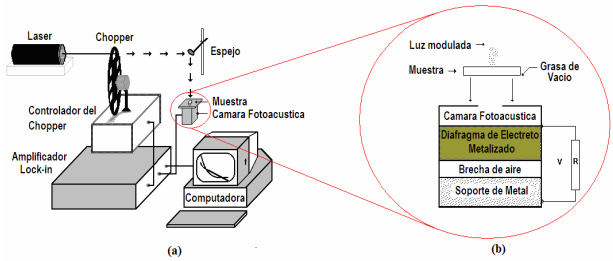


Figura1. *Montaje Experimental de la técnica fotoacustica.*

De acuerdo al modelo de difusión térmica de Rosencwaig y Gersho [3], se tiene que, para muestras ópticamente opacas (µ*b* « *ls*), la amplitud y fase de la señal fotoacústica (FA) medida con la técnica de la celda fotoacústica abierta (CFA) están dadas, respectivamente por la ecuación siguiente:

$$V(f) = \frac{\mathrm{Co}\,\chi(f)}{f\sqrt{\cosh(2a_s l_s) - \cos(2a_s l_s)}}$$

Donde *ls* es el espesor de la muestra, $a_s = \sqrt{(\pi f/\alpha)}$ es el coeficiente de difusión térmico, α es la difusividad térmica de la muestra, el parámetro C_o es una constante que depende de los parámetros geométricos y térmicos de la celda y del gas en la cámara fotoacústica y $\chi(f)$ es la función de respuesta característica del micrófono.

3. Resultados

Durante la reacción de Ca(OH)2 y H3PO4 se observó que la solución alcanzaba el pH neutro deseado (pH = 7 ± 0.5). La Figura 2 muestra la variación del pH de la solución en función del tiempo.

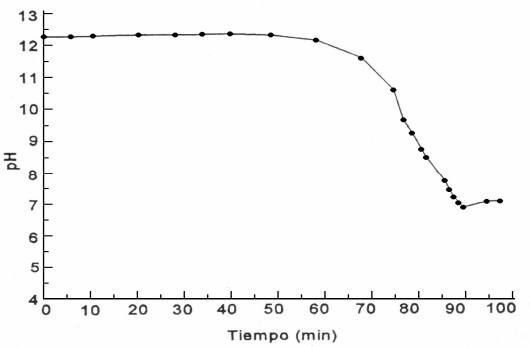


Figura 2. *pH vs Tiempo*

El estudio estructural del fosfato de calcio se realizo mediante la técnica de rayos x, en un difractometro SIEMENS D500. Los compuestos formados antes y después del tratamiento térmico, se identificaron por comparación con los patrones de difracción, de las tarjetas ASTM (Powder Diffraction File, PDF, 1993): Hidroxiapatita sintética, 9-169Whitlockita o fosfato tricálcico en fase β, Oxido de calcio.

En la Figura 3, se muestran los patrones de difracción de los fosfatos de calcio sintetizados en el laboratorio y los patrones de difracción de hidroxiapatitas comerciales (Aldrich y Biotal).

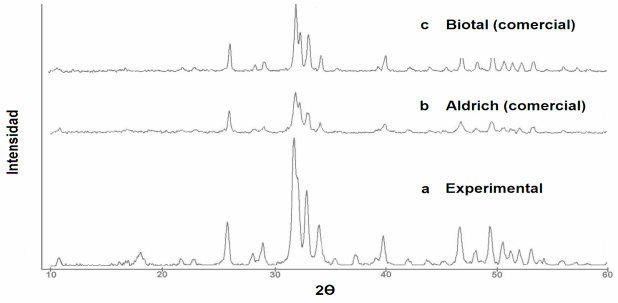


Figura3. *Patrones de difracción. a) Fosfato de Calcio Sintético, b) y c) Hidroxiapatita comercial*

En esta figura, se observa que los patrones de difracción del fosfato de calcio obtenido en el laboratorio y el de la hidroxiapatita comercial, presentan una estructura similar.

Los valores de la difusividad térmica (α), obtenidos para las muestras de fosfato de calcio sintética se muestra en la Tabla 1. En esta tabla se incluyen los valores experimentales obtenidos para la dentina y el esmalte dental humano.

Muestra	Espesor l_s (μm)	Difusividad Térmica $\alpha \times 10^{-3}$ (cm^2/s)
CaP-1	310	4.9
CaP-3	325	2.5
Esmalte Dental	–	4.0 - 4.9
Dentina	–	2.5

Tabla 1. *Difusividad térmica*

Haciendo la comparando los resultados de los valores de difusividad térmica obtenidos experimentalmente con los valores reportados para fosfato de calcio natural, se encontró que la difusividad térmica de la muestra CaP-1 se encuentra en el rango de valores de difusividad térmica del esmalte dental humano ($\alpha = 4.00-4.98 \times 10^{-3}$ cm^2/s). El valor de la difusividad térmica de la muestra CaP-3 tiene un valor de difusividad térmico similar a la difusividad térmica de la dentina ($\alpha = 2.5 \times 10^{-3}$ cm^2/s) [4].

4. Conclusiones

Se obtuvo el valor del pH = 7 ± 0.5 requerido, para que se produjera la reacción de síntesis. Se requirió aplicar el tratamiento térmico de 800°C durante dos horas para permitir la cristalinidad completa del fosfato de calcio. La difusividad térmica del fosfato de calcio sintético fue 95% similar a la difusividad de los fosfatos de calcio natural como la dentina y el esmalte dental humano, lo que indica que la razón del flujo de calor de los fosfatos de calcio obtenidos en el laboratorio es similar a la razón del flujo de calor de la dentina y el esmalte dental humano.

Agradecimientos

Agradecemos al Consejo nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), al Programa de Formación de Investigadores (PIFI) y a la Secretaria de investigación y Posgrado (SIP) del Instituto Politécnico Nacional por su apoyo para la realización del presente trabajo.

Referencias

[1] Rosencwaig A., Photoacoustic and Photoacoustic Spectroscopy, *John Wiley & Sons Inc*. **1**, 219-222, (1980)

[2] Calderón A., Muñoz Hernández R. A., Tomás S. A., Cruz Orea A. and Sánchez Sinencio F., Thermal Diffusivity Theory *J. Appl. Phys.* **84**, 6327-6329 (1998).

[3] Rosencwaig A. and Gersho A., Theory of the Photoacustic effect with solids, *Journal of Applied Physics*, **47**, No.1, 64-69 (1976).

[4] Coelho T. et al., Characterization of natural nanostructured hydroxyapatite obtained from the bones of Brazilian river fish, *Journal of Applied Physics*, **100**, 09431, (2006)

Estudio de viabilidad y toxicidad en células THP-1 con materiales utilizados en biomedicina y microelectrónica

E. Fernández Rosas[1], E. Ibáñez de Sans[1], L. Barrios Sanromá[1], R. Gómez Martínez[2], M. Duch Llobera[2], J. Esteve Tintó[2], J.A. Plaza Plaza[2], C. Nogués Sanmiquel[1]

[1] Unitat de Biologia Cel·lular, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España, {elisabet.fernandez, carme.nogues}@uab.cat

[2] Instituto de Microelectrónica de Barcelona CNM-CSIC, Bellaterra, España.

Resumen

Los materiales biocompatibles suponen una ventaja en el campo de los biosensores y la biomedicina en general. Este trabajo evalúa la toxicidad que materiales como el silicio y el polisilicio causan sobre macrófagos procedentes de la línea monocítica THP-1. Para tal propósito, se ha utilizado micropartículas de 3µm de diámetro de los materiales mencionados y tres metodologías complementarias: seguimiento individualizado de 120 macrófagos a lo largo de 10 días, citometría de flujo y ensayo colorimétrico con MTT. Los resultados indican que, a lo largo de 10 días, estos materiales no provocan efectos significativos sobre la viabilidad celular y que, por lo tanto, podrían ser aptos para la utilización en contacto con células u organismos vivos.

1. Introducción

El desarrollo de materiales biocompatibles ha permitido su aplicación en el campo de la biomedicina [1] [2], donde existe un contacto directo con organismos vivos, como por ejemplo en prótesis e implantes. En estos casos, los materiales pueden estar en contacto con las células y la matriz extracelular en los tejidos. Por otra parte, se ha avanzado mucho en la fabricación de nanopartículas con marcajes celulares específicos [3] [4], capaces de ser dirigidas a los tejidos de interés y actuar como señalizadores [5]. A pesar de ello, se ha demostrado que la acumulación de estas partículas puede causar toxicidad en algunos tipos celulares [6].

En este trabajo se pretende evaluar si micropartículas de 3µm de diámetro de ciertos materiales (como el silicio y el polisilicio) en contacto con el interior o exterior celular provocan o no algún grado de toxicidad. Estos materiales semiconductores son usados con gran frecuencia en la fabricación de biosensores, MEMS (Micro-Electro-Mechanical Systems) y, en general, en biomedicina y electrónica. La biocompatibilidad de estos materiales fue testada en macrófagos en cultivo, procedentes de la línea celular THP-1, con capacidad fagocítica innata.

2. Material y métodos

Para el cultivo de la línea celular monocítica humana THP-1 (ECACC No.88081201) se utilizó medio RPMI 1640 (Gibco) suplementado con 2mM L-glutamina (Gibco) y 20% FBS (Gibco). Las células se mantuvieron en cultivo a 37ºC y en 5% CO_2. Las células se diferenciaron a macrófagos en presencia de 16µM de PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) (Sigma-Aldrich) durante 3 días. Pasado este tiempo, se añadieron las micropartículas a razón de 0,5 micropartículas/célula.

Las micropartículas fueron fabricadas combinando técnicas y tecnologías de microelectrónica y microfabricación sobre una oblea de silicio. Las dimensiones verticales de las partículas (1,5 µm para silicio y 0,5 µm para polisilicio) se fijaron con precisión nanométrica gracias al control del espesor de la capa de dispositivos, mientras que las técnicas fotolitográficas definieron las dimensiones laterales a nivel micrométrico. Finalmente se realizó un gravado seco de la capa de dispositivos para definir las partículas y se liberaron de la oblea por eliminación de la capa sacrificial (óxido de silicio). Se recogieron en etanol absoluto mediante ultrasonidos.

Para probar si las micropartículas provocaban toxicidad en la línea celular, se usaron tres metodologías distintas que se complementan entre sí:

- Seguimiento individualizado cada 24 horas de algunas células durante un período de 10 días.
- Determinación del número absoluto de células vivas y muertas mediante citometría de flujo tras 24 horas de contacto con las micropartículas.
- Ensayo colorimétrico de viabilidad mediante MTT durante 10 días y cada 72 horas.

La visualización y captación de imágenes de las células en el **seguimiento individualizado** se llevó a cabo mediante un microscopio invertido y óptica DIC (IX71, Olympus) acoplado a una cámara digital (DP20, Olympus). Los monocitos se diferenciaron a macrófagos en placas de 24 pocillos con cubreobjetos reticulados (Figura 1) a una densidad de 20.000 células/pocillo. Después de 24 horas de añadir las partículas al medio de cultivo, se eligieron al azar 120 células (25 con partículas de silicio, 25 con partículas de polisilicio, y 70 células control), a las que se les hizo un seguimiento de viabilidad y desplazamiento cada 24 horas.

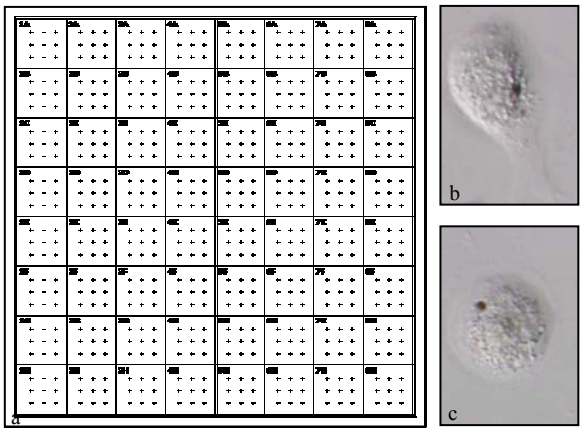


Figura 1. *Esquema del diseño de los cubreobjetos reticulados (a) usados para el seguimiento individualizado de macrófagos en cultivo con micropartícula de silicio (b) y polisilicio (c).*

Para la cuantificación celular se utilizó un **citómetro** de flujo (Becton Dickinson) equipado con un láser azul de estado sólido (488nm) y un láser rojo He-Ne (633nm) que permitió trabajar con dos parámetros de dispersión (FSC o *Forward SCatter*, y SSC o *Side SCatter*), analizando el área, la altura y el ancho del pulso. El sistema de procesamiento de señales digital se llevó a cabo a través del software FACSDiva. El fluorocromo usado para el marcaje y detección de las células viables fue la calceína AM (495nm/515nm), mientras que para las la detección de las células no viables se empleó el homodímero-1 de etídio (495nm/635nm), a las concentraciones recomendadas para cada uno de los reactivos (Invitrogen). La calceína es un substrato de esterasas que se hidroliza en un producto capaz de emitir fluorescencia en el espectro del verde, marcando las células con actividad esterasa a la vez que con la membrana intacta para retener el producto. Por otro lado, el homodímero-1 de etídio es un producto capaz de emitir en el espectro del rojo que posee una alta afinidad por los ácidos nucleicos, pero solamente es capaz difundir a través de las membranas de aquellas células que se encuentran en mal estado.

El ensayo de **viabilidad con MTT** (Invitrogen) se basa en la conversión del MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio), de color amarillo, en formazán, un precipitado de color púrpura (Figura 2). El precipitado se solubiliza de nuevo para leer su absorbancia a 570 nm, la cual nos indica el porcentaje de células viables del cultivo. La formación de este producto se debe a la acción de las reductasas mitocondriales existentes en las células metabólicamente activas.

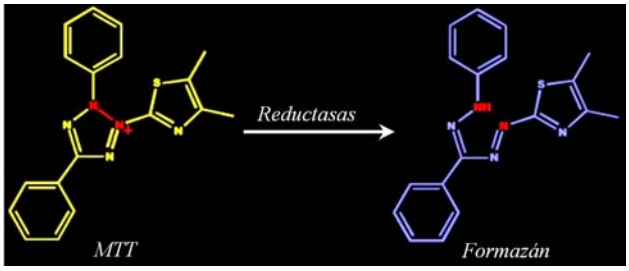


Figura 2. *Esquema de la reacción que tiene lugar en durante el ensayo de viabilidad con MTT*

3. Resultados

3.1. Seguimiento individualizado de células

Los resultados obtenidos a través del seguimiento individualizado de células en cultivo durante 10 días se analizaron aplicando el test de Fisher, el cual no mostró diferencias significativas de supervivencia celular entre los distintos grupos ($p \geq 0,05$) (Figura 3a).

Se recogió también la información referente al desplazamiento medio sobre la superficie de adhesión de cada una de las células viables a lo largo de los días, de forma que los resultados obtenidos para cada condición pudieron ser comparados. Mientras que las células que habían ingerido alguno de los dos tipos de partículas se desplazaron a una velocidad media de 41,8µm/día (silicio) y 37,8µm/día (polisilicio), los macrófagos d el grupo control se movieron con mayor lentitud (24,3µm/día) que en los otros dos grupos (Figura 3b).

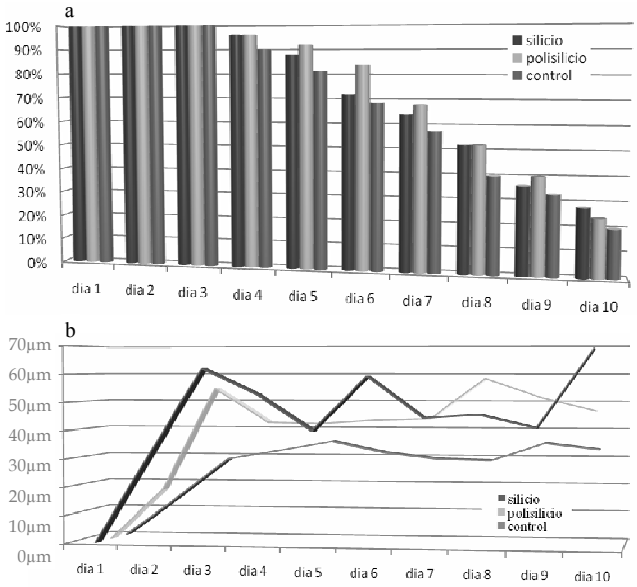


Figura 3. a) *Porcentaje de supervivencia celular y* ***b)*** *media de desplazamiento de los macrófagos después de la fagocitosis de una partícula (de silicio o polisilicio) o sin ella a lo largo de 10 días.*

3.2. Citometría de flujo

Después de 24 horas de contacto directo entre los macrófagos y las micropartículas, la distribución de la población celular analizada mediante citometría de flujo reflejó una ratio de células no viables inferior al 1%.

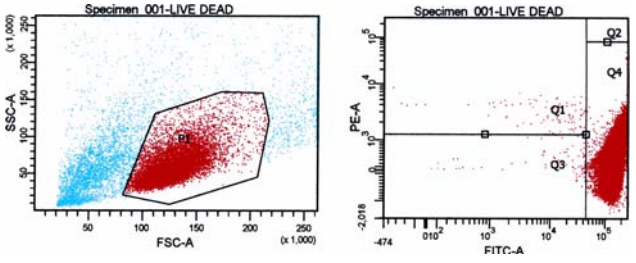


Figura 4. *Citograma de dispersión SSC/FSC 24 horas después del contacto directo entre las partículas y las células.* ***a)*** *P1 indica la localización de la población de macrófagos analizada;* ***b)*** *muestra la distribución de células viables (Q4) y no viables.*

3.3. Ensayo mediante MTT

A lo largo de los 10 días durante los cuales se realizó el ensayo de viabilidad celular mediante MTT, se observó una disminución progresiva de la población de macrófagos, pero sin diferencias significativas en la supervivencia celular de las células cultivadas en presencia y ausencia de micropartículas.

4. Discusión y Conclusiones

En el seguimiento individualizado de la línea celular utilizada en este estudio, no se observan diferencias significativas en la supervivencia de las células que han fagocitado micropartículas y las que no. También se observa una clara tendencia de estas células que han fagocitado micropartículas a un mayor desplazamiento. La confirmación de estos resultados preliminares requiere del incremento del número de células analizadas, así como del análisis con otros tipos celulares.

En el ensayo de citometría de flujo se ha observado que, tras 24 horas de cultivo en presencia de micropartículas, más del 99% de las células continuaban siendo viables, lo que indica que no se han detectado indicios de toxicidad del cultivo en presencia de micropartículas.

Los resultados obtenidos mediante el ensayo con MTT reafirman estos resultados a lo largo de 10 días de cultivo. Los resultados presentados indican que el silicio y el polisilicio podrían ser materiales aptos para la utilización en biosensores, MEMS y biomedicina, puesto que de por sí, no alteran el comportamiento del tipo celular estudiado. De todos modos, sería imprescindible estudiar el comportamiento de otros tipos celulares en contacto directo con estos materiales para poder afirmar definitivamente que son totalmente adecuados para cualquier aplicación en la que se los deba poner en contacto directo con organismos vivos.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio de Educación y Ciencia bajo el proyecto MINAHE2 (Ref: TEC2005-07996-C02-01). Agradecemos también el soporte técnico al servicio de citometría de flujo de *l'Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Tries i Pujol*.

Referencias

[1] Popov AM, Lozovik YE, Fiorito S, Yahia L. Biocompatibility and applications of carbon nanotubes in medical nanorobots. *International Journal of Nanomedicine*, vol 2, sup 3, 2007, pp 361-72 (ISSN: 1178-2013).

[2] Hertz A, Bruce IJ. Inorganic materials for bone repair or replacement applications. *Nanomedicine*, vol 2, sup 6, 2007, pp 899-918 (1748-6963).

[3] Monson E, Brasuel M, Philbert MA, Kopelman R. Biomedical Photonics Handbook, Cap. 59, pp 1-14. CRC Press, 2003 (ISBN: 9780819450203).

[4] Página web de la revista Nature Materials. http://www.nature.com/materials/nanozone/news/070104/portal/m070104-3.html (Consultada: Enero 2007).

[5] Tasciotti E, Liu X, Bhavane R, Plant K, et al. Mesoporous silicon particles as a multistage delivery systems for imaging and therapeutic applications. *Nature Nanotechnology*, vol 3, 2008, pp 151-7 (ISSN: 1748-3387).

[6] Papageorgiou C, Brown C, Schins R, Singh S, et al. 2007. The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts in vitro. *Biomanterials*, vol 28, 2007, pp 2946-58 (ISSN: 0142-9612).

Estudio comparativo de la viabilidad de dos líneas celulares con diferentes tipos de nanotubos de carbono

E. Añón Farran[1, 2], C. Nogués Sanmiquel[1], LM. Lechuga Gómez[2], E. Mendoza Gómez[2]

[1] Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Campus Bellaterra (Barcelona), España.

[2] Grupo de Nanobiosensores y Nanobiofísica molecular, CIN2, Campus Bellaterra (Barcelona), España.
ester.anon@cin2.es

Resumen

Los nanotubos de carbono aparecen como una gran promesa en el campo de la biomedicina y la nanobiotecnología. Dada la gran atención que están atrayendo los nanomateriales, es de vital importancia determinar sus efectos citotóxicos y sus interacciones con las células. En este trabajo se presenta un estudio sistematizado y comparativo de la toxicidad de los nanotubos en diferentes líneas celulares. Se han analizado los tres tipos de CNTs existentes a diferentes concentraciones. Se ha comprobado su efecto citotóxico sobre líneas celulares tumorales mediante ensayos validados y ampliamente usados. Finalmente se presentan los primeros resultados en trabajos de funcionalización de CNTs con anticuerpos fluorescentes para el seguimiento de los nanotubos en cultivos celulares.

1. Introducción

Los nanotubos de carbono (CNTs) se describieron por primera vez en 1991 por S. Iijima [1]. Se caracterizan por presentar una gran superficie específica, elevada resistencia mecánica y buena conductividad eléctrica, características que se ha utilizado para desarrollar múltiples aplicaciones en diferentes campos: los nanobiosensores [2], la nanoelectrónica [3], bioingeniería [4], entre otros.

Su aplicabilidad en el campo de la biomedicina y la nanobiotecnología, especialmente en la distribución de fármacos [5], ha permitido, en los últimos años, el desarrollo de diferentes estrategias por parte de numerosos grupos de investigación [6,7]. Por un lado se ha logrado aumentar la biocompatibilidad de los CNTs mediante diferentes métodos de funcionalización [8], por otro, se han descrito nuevas técnicas para su visualización [9], su internalización y seguimiento del destino intracelular. Dado el incremento en el uso y manipulación de los CNTs urge la necesidad de evaluar la toxicidad ambiental y ocupacional de éstos y los posibles efectos adversos sobre la salud humana. Además, para la mayoría de aplicaciones biomédicas de estos nanomateriales es imprescindible establecer sus parámetros de citotoxicidad para garantizar que son las herramientas adecuadas para el desarrollo de la nanobiotecnología.

Existen diversos estudios relacionados con la citotoxicidad de los CNTs, resultando en ocasiones poco concluyentes o contradictorios. Esta falta de acuerdo entre los trabajos publicados es debida a varios factores, como son la versatilidad de los ensayos de viabilidad celular, los diferentes tipos celulares donde se aplican, y sobretodo la heterogeneidad misma de los CNTs y su procesado. Se conoce por ejemplo que el grado de aglomeración de los CNTs [10] o sus longitudes [11] pueden influir en su citotoxicidad. En el presente estudio, se pretende establecer un protocolo sistemático para la determinación de toxicidad celular de estos materiales.

Así pues, se ha evaluado la toxicidad de los CNTs teniendo en cuenta: el procesado de los mismos, la concentración de trabajo y el tipo celular utilizado. Se ha valorado el efecto de los nanotubos de carbono de una sola capa (SWCNT), doble capa (DWCNT) y múltiple capa (MWCNT), en concentraciones diferentes (1, 5 y 10 μg/ml), y en dos líneas celulares distintas (HeLa y Jurkat). Ambas líneas celulares son inmortales y se establecieron a partir de tumores humanos. Las diferencias entre ellas son que la línea celular HeLa crece en adherencia, mientras que Jurkat crecen en suspensión.

Además, se presentan algunos resultados preliminares de marcaje de nanotubos y visualización de éstos en cultivos celulares. El objetivo final es el de hacer un seguimiento de los nanotubos marcados fluorescentemente durante su recorrido hacia el interior de la célula, ver su modo de internalización y destino celular. Con los tres tipos de CNTs estudiados se comparará posibles diferencias en este trayecto debido a su diferente tamaño y/o química de superficie.

2. Material y métodos

Los nanotubos de carbono comerciales (de Nanocyl) son fuertemente hidrofóbicos. Para modificar su hidrofobicidad y por tanto permitir su solubilidad en solventes acuosos, los CNTs son tratados mediante reflujo en ácido nítrico a su punto de ebullición para oxidarlos, por un período de 2 horas los SWCNTs y DWCNTs, y 7 horas los MWCNTs. Durante esta reacción, las capas más exteriores de los CNTs se oxidan creando grupos carboxílicos COOH en su superficie. En estas condiciones se pueden obtener CNTs suficientemente solubles (pero no demasiado dañados por el tratamiento) para preparar las dispersiones en tampón fosfato.

Los cultivos celulares se han realizado en placas de 96 pocillos (de Nunc), con medio MEM suplementado con glutamina y medio RPMI 1640 para las células HeLa y

Jurkat correspondientemente, ambos suplementados con FBS 10% y sin rojo de fenol, ya que podría interferir con las medidas de absorbancia del test aplicado (todos los reactivos para el cultivo celular se adquirieron en Invitrogen). Los cultivos se mantienen en un incubador de 37ºC al 5% de CO_2. La siembra se realiza a día 0, a una densidad celular es de 2000 células/pocillo para HeLa y 30000 células/pocillo en el caso de Jurkat. Estas densidades resultan óptimas para la duración del experimento y la fiabilidad de los resultados dada la sensibilidad del ensayo de viabilidad celular. En el momento de la siembra también se añaden las diferentes concentraciones de los tres tipos de CNTs. En el caso de las células HeLa, la siembra se realiza 6 horas antes de la incubación con CNTs para permitir su total adherencia.

Se añaden diferentes volúmenes de las dispersiones de SWCNTs, DWCNTs, MWCNTs (previamente sonicadas para asegurar su homogeneidad) obteniendo concentraciones en los pocillos de 1 µg/ml, 5 µg/ml y 10 µg/ml. Cada muestra se realiza por triplicado.

La viabilidad se ha valorado con el ampliamente usado test de MTT [12] (de Invitrogen). Este test se basa en la conversión por las reductasas mitocondriales de las células metabólicamente activas del (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide) a una forma altamente pigmentada: el formazan. Una vez solubilizado el formazan es cuantificado con un espectrofotómetro a 570 nm.

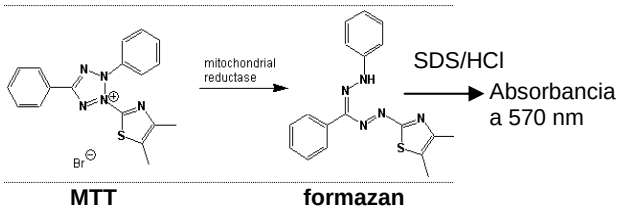


Figura 1. *Esquema del fundamento del ensayo de MTT*

Las medidas de viabilidad celular se realizan cada 24 horas a partir del día 0, terminando el experimento a las 120 horas (día 5). Para cada tiempo determinado, se procede con el ensayo de MTT; se añaden 10 µl de MTT 5 µM y se deja en incubación a 37ºC durante 4 horas. Entonces, se resuspende el volumen en 100 µl de SDS/HCL 0,01M reaccionando durante 14 horas. En ese momento se valoran las absorbancias en un espectrofotómetro (de Shimadzu).

MWCNTs de las mismas características que los usados en los ensayos de citotoxicidad, reflujados 7 horas, son funcionalizados con un anticuerpo IgG marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) (de abcam). Brevemente, el protocolo consiste en formar un enlace amida entre el grupo carboxílico activado del CNT y un grupo amino del anticuerpo. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones que eviten la unión entre anticuerpos (que contienen tanto grupos aminos como carboxilos), de forma que se obtengan MWCNT correctamente funcionalizados con el anticuerpo. Después el producto es dializado para eliminar el exceso de anticuerpo que no se haya unido a los MWCNTs, en una membrana de diálisis de 250 kDa de diámetro de poro, durante dos días con cambio frecuente del tampón fosfato en que se dializa.

Los MWCNTs conjugados con el anticuerpo se añaden entonces a un cultivo de células HeLa sembrado en placa de petri de 35 mm con el fondo substituido de cristal (especiales para la observación en microscopio láser confocal, de Mat-Tek), y se deja incubar durante dos días. Unos minutos antes de la observación en el microscopio láser confocal (de Leica Microsystems), se procede a marcar la membrana de las células con el marcador vital Wheat Germ Agglutinin (WGA, de Invitrogen) para poder visualizar las células.

3. Resultados y discusión

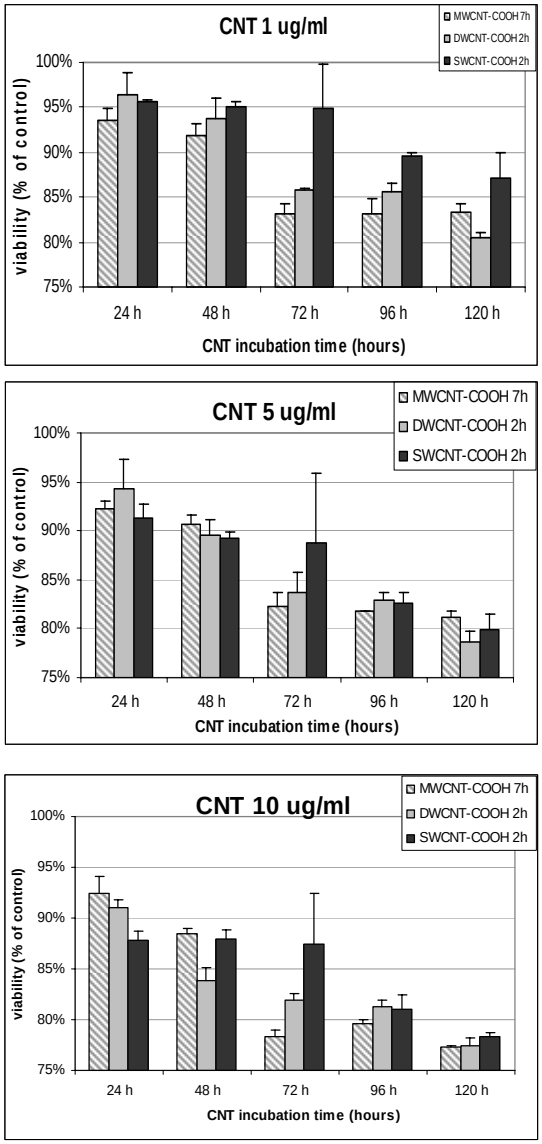


Figura 2. Se muestran los gráficos de viabilidad de las células HeLa incubadas con los tres tipos de CNTs y las tres concentraciones establecidas. Nótese que el eje y está escalado del 75 al 100% para apreciar mejor los cambios.

Los resultados obtenidos con el test de MTT están en función de la absorbancia obtenida en un cultivo control, donde no se han añadido nanotubos, y por consiguiente la viabilidad se acepta que es del 100%. Nótese que en los

pocillos donde no se ha añadido CNTs, también se encuentran células muertas, pero son aquellas derivadas del proceso de muerte natural que se acontece en los cultivos. Por tanto, se consideran estas muestras como los valores de viabilidad máximos, porque no hay muerte debida al tratamiento con CNTs.

Para la concentración de 1 µg/ml la viabilidad celular se mantiene alta hasta las 48 horas para los MWCNTs y los DWCNTs y hasta las 72 horas para los SWCNTs. En esos tiempos disminuye la viabilidad del cultivo, hasta valores del 90% en los SWCNTs y 80-85% en los otros. El último día del experimento, las viabilidades se mantienen alrededor del 80-85%.

En el caso de aumentar la concentración de CNTs a 5 µg/ml, se observa que la viabilidad es ligeramente menor que en el caso anterior. La cinética de viabilidad es parecida a la concentración de 1 µg/ml, ya que también se dan dos picos diferentes de reducción de la viabilidad, a 72 horas para los SWCNTs y a 48 horas en los otros.

A la mayor concentración de CNTs (10 µg/ml) la citotoxicidad es más acusada. Se observa que a las 24 horas, los SWCNTs presentan más toxicidad que los DWCNTs y MWCNTs. Para el caso de los MWCNTs, se ha de destacar sus bajos valores de viabilidad a partir del tercer día. Obsérvese también que el último día del experimento (120 horas), la toxicidad es bastante marcada.

En las tres concentraciones diferentes se puede generalizar que existen dos picos de citotoxicidad: 48 horas en los SWCNTs y 72 horas en los MWCNTs y DWCNTs Parece que 72 horas es un punto crítico, ya que además es el tiempo donde se observa mayor variabilidad en los resultados, indicando que alrededor del tercer día, sin un tiempo específico de muerte celular.

Los resultados preliminares obtenidos del seguimiento de los CNTs añadidos a los cultivos muestran que los nanotubos han quedado adheridos a la membrana plasmática. En las imágenes obtenidas en el microscopio láser confocal se puede apreciar la membrana plasmática de color rojo (marcaje con WGA), y los CNTs en verde debido al FITC del marcaje del anticuerpo que se ha unido covalentemente al MWCNT. En la proyección se aprecia que los nanotubos han quedado adheridos a la membrana, y también hay agrupaciones en el exterior de la célula. Se ve claramente que los nanotubos están contactando con la membrana plasmática en la imagen de las secciones en el eje x e y.

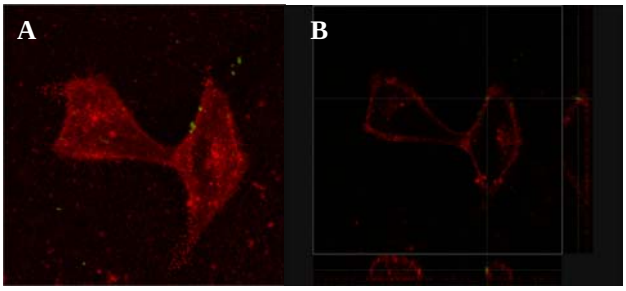


Figura 3. *(a) Proyección de intensidad máxima de un z-stack de 16 secciones adquirido con microscopia láser confocal (b) Proyección ortogonal de una sección del mismo z-stack.*

4. Conclusiones

A pesar de observarse cambios significativos en los gráficos, deben interpretarse las figuras teniendo en cuenta que los valores de viabilidad van desde el 75 al 100%. Para concentraciones de 1 µg/ml, las viabilidades de los primeros días están entre el 90 y 95%, considerándose en estos casos toxicidad muy baja, casi irrelevante. A partir del tercer día, parece existir una disminución generalizada de la viabilidad, momento en el cuál se estaría produciendo muerte celular debida a los CNTs. Con todo, esta citotoxicidad se encuentra alrededor del 20% en los casos donde es más acusada.

Se considera que son unos resultados optimistas en cuanto al efecto de los CNTs sobre las células. A partir de los resultados obtenidos la concentración de los CNTs no debería superar los 5 µg/ml en estudios futuros de funcionalización e internalización celular.

La funcionalización de CNTs con anticuerpos fluorescentes para el seguimiento *in vivo* de los CNTs a través del microscopio láser confocal parece ser un buen método para la visualización de los mismos.

Referencias

[1] Iijima, S. *Nature* 1991 Nov 354;, 56-58

[2] Lin, Y.; Lu, F.; Tu, Y.; Ren, Z. *Nano Lett.;* 2004; 4(2); 191-195

[3] de Jonge N, Bonard JM *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 2004 Oct 15;362(1823):2239-66.

[4] Baughman RH, *Science.* 2003 Apr 11;300(5617):268-9

[5] Bianco A, Kostarelos K, Prato M. *Curr Opin Chem Biol* 2005 Dec;9(6):674-9

[6] Yang, W. Thordarson, P. Gooding, J. J. Ringer, S. P. Braet, F. *Nanotechnology* 2007, 18 (41): 4120-01

[7] Wagner V, Dullaart A, Bock AK, Zweck A. *Nat Biotechnol.* 2006 Oct;24(10):1211-7.

[8] Pastorin G, Wu W, Wieckowski S, Briand JP, Kostarelos K, Prato M, Bianco A. *Chem Commun (Camb).* 2006 Mar 21;(11):1182-4.

[9] Welsher K, Liu Z, Daranciang D, Dai H*Nano Lett.* 2008 Feb;8(2):586-90.

[10] Sayes CM, Liang F, Hudson JL, Mendez J, Guo W, Beach JM, Moore VC, Doyle CD, West JL, Billups WE, Ausman KD, Colvin VL. *Toxicol Lett.* 2006 Feb 20;161(2):135-42

[11] Tsyboulski DA, Bachilo SM, Weisman RB. *Nano Lett.* 2005 May; 5(5):975-9

[12] Mosmann T *J Immunol Methods.* 1983 Dec 16;65(1-2):55-63

AUTOENSAMBLAJE MOLECULAR DE AMINOACIDOS Y SILICATO DE ALUMINIO PARA LA FORMACIÓN DE NANOESTRUCTURAS

H. Monreal Romero [a], R. Guzmán Medrano [a], J. Villegas Ham [a], L.

Deudovika Pérez [a], R. Pájaro Hernández [a].

[a] Departamento de Bionanotecnología, Biomateriales y Biología Molecular

Facultad de Odontología, Universidad de Chihuahua. C.U. Campus I C. P. 31000. Cd. Chihuahua, Chih. México. hmonreal@uach.mx

Resumen

En éste trabajo hemos sintetizado nanotubos de silicato de aluminio con un rango de 20 a 60 nm de diámetro y varios micrómetros de longitud por medio del aminoácido linear L-Arginina y usando polvos de aluminosilicato como precursores a través del método sol-gel. Los geles fueron calcinados a una temperatura de 200° C y los polvos fueron caracterizados por microscopio electrónico de barrido y transmisión, análisis termogravimétrico y difracción de rayos-X. Los resultados muestran que la formación in vitro de nanotubos en presencia de L- Arginina puede ser activada. De éste modo, nosotros reportamos la síntesis de biomateriales híbridos hechos de polímeros orgánicos en materiales inorgánicos que pueden ser promisorios para ser usados en áreas como la biotecnología molecular, materiales nanoestructurados y sistemas biocatalíticos.

Palabras clave: Silicato de aluminio, arginina, proceso sol-gel.

Abstract

In this work we have synthesized aluminum-silicate nanotubes ranging in size from 20 to 60 nm of diameter and several micrometers in length by means of linear L-Arginine amino acid and using aluminum-silicate powders as precursor through the sol-gel method. The gels were drying at 200° C and the resulting powders were characterized by scanning electron microscopy, transmission electron microscopy, x- ray diffraction pattern and thermogravimetric analysis. The results show that the formation in vitro of nanotubes in the presence of L-Arginine can be achieved. Thus, we report the synthesis of hybrids biomaterials made of organic polymers in inorganic materials that can be used in several areas as molecular biotechnology, nanostructured materials and biocatalytic systems.

Keywords: Aluminum-.silicate, L-Arginine, sol-gel process.

1. Introducción

El desarrollo de nuevos materiales para uso en el campo de la ciencia de la salud, ha ido en aumento debido a la necesidad por encontrar nuevas rutas basadas en terapias en el campo de la medicina regenerativa [1] ya que en la actualidad la síntesis de materiales son demasiado elevados [2,3]. En décadas pasadas se han realizado avances en el desarrollo de materiales biocompatibles y biodegradables para aplicaciones biomédicas e industriales, en el campo biomédico, la meta es desarrollar y caracterizar materiales para uso en el cuerpo humano, para medir y restaurar las funciones fisiológicas. Es así, como se han usado materiales inorgánicos, (cerámicos, metales y vidrios) así como también materiales poliméricos (sintéticos y naturales) y el uso de compósitos dentales [4,5].

La utilización de ionómeros de vidrio en el área odontológica, han sido utilizados como cementos restaurativos [6]. Asimismo, se han usado ionómeros de vidrio para estudiar cómo son afectados en presencia de aminoácidos como la glicina y alanina. También han sido estudiadas sus efectos antibacteriales y sus propiedades físicas en combinación con clorexidina [7]. En la figura 1 se muestra la estructura molecular del aminoácido linear L-Arginina. Puesto que en el laboratorio, estamos interesados en el estudio de la síntesis y funcionalidad de nuevos materiales dentales, compuestos de ionómeros de vidrio desarrollados a partir del aminoácido L-arginina mediante el proceso sol- gel, consideramos que la construcción de microestructuras tubulares nos permitirá contar con un sistema modelo no sólo para el análisis de la eficiencia en el uso de moléculas orgánicas y poliméricas sino también para la funcionalidad de éstos materiales en diversos tejidos.

2. Materiales y métodos

En el presente estudio se utilizaron los materiales: Silicato de aluminio autopolimerizable (marca Fuji II); alcohol etílico y agua bidestilada para la realización de la síntesis de nanoestructuras. Las muestras fueron preparadas, mediante una modificación del proceso sol-gel descrita por Jeong, *et al*., 1997. En un primer paso, se preparó una solución, con 200 mg de silicato de aluminio y 2 ml de HCL pH 2.0 (sol); posteriormente, ésta solución, se agitó ligeramente por 24 h para disolver el silicato en un agitador magnético, luego se añadieron , 10 µl del aminoácido L- Arginina a una concentración de 10,000 µg/ml, se agitó ligeramente durante un minuto para homogeneizar ambos compuestos y permitir la interacción de las moléculas de arginina y el silicato de aluminio. Después se retiró la solución del agitador magnético y se mantuvo a una temperatura de 28° C por un periodo de siete días, mientras se llevaba a cabo la polimerización y obtener el compuesto llamado (gel). Posteriormente, se calcinó el gel a una temperatura de 200° C y se caracterizó por medio de Microscopio Electrónico de Barrido (MEB mod. JSM5800 USA), equipado con energía dispersiva de rayos-X (EDS); asimismo, se recurrió al uso del Microscopio Electrónico de Transmisión (MET Philips mod. CM-200 a 200 kV USA) y a los patrones de difracción de rayos –X.

3. Resultados y discusión

La figura 1, muestra una imagen de microscopio electrónico de barrido (MEB) de las nanoestructuras de silicato de aluminio y arginina, se puede apreciar que la morfología de éstas estructuras son tubulares con diámetros de entre 20 y 60 nm y varias micras de longitud, en la figura 2, se muestra una micrografía de microscopio electrónico de transmisión, se observa que la superficie de la nanoestructura presenta bordes irregulares y no presenta orificio de salida lo cual se estima que éste tipo de estructura corresponde a lo que se conoce como nanorod, el diámetro de esta estructura es de aproximadamente 60 nm. La formación de dichas nanoestructuras puede estar mediada por la interacción molecular de enlaces de hidrógeno del precursor de silicato de aluminio y la arginina, ya que ésta posibilidad es mayor debido a que de acuerdo al pH ácido en el cual fueron formados, el sistema se encontraría estabilizado, por lo que no se presentarían barreras energéticas que son comunes cuando en los sistemas de interacción de moléculas orgánico-inorgánico predominan los medios alcalinos.

Asimismo, en la figura 3 (a) se muestra un análisis termogravimétrico de las nanoestructuras, se puede observar una perdida de peso cerca de 100° C la cual fue acompañada de un pico endotérmico. Adicionalmente la perdida de peso se notó a 250° C, en la imagen (b) de la misma figura, se presenta un análisis térmico diferencial de dichas nanoestructuras antes de calcinar a 200° C y se puede observar un pico exotérmico a 300° C. Adicionalmente se realizó un análisis de difracción de rayos-X de las muestras después de calcinar a 200° C, figura 4, en la cual se muestra que las muestras de las nanoestructuras presentan fase amorfa no detectándose ningún pico que pudiera ser indicativo de la presencia de fases cristalinas de silicato de aluminio.

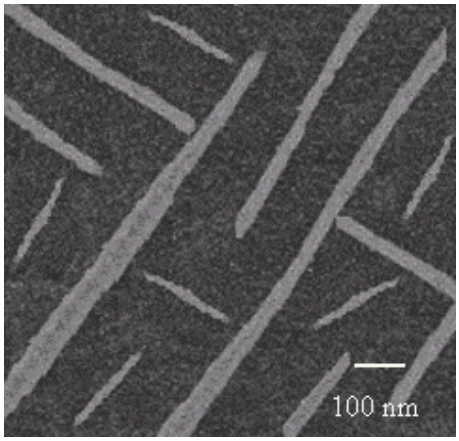


Figura 1. *Imagen de microscopio electrónico de barrido de las nanoestructuras de silicato de aluminio en presencia de arginina.*

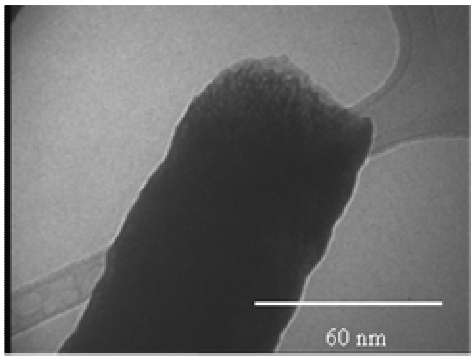


Figura 2. *Imagen de microscopio electrónico de transmisión de una nanoestructura.*

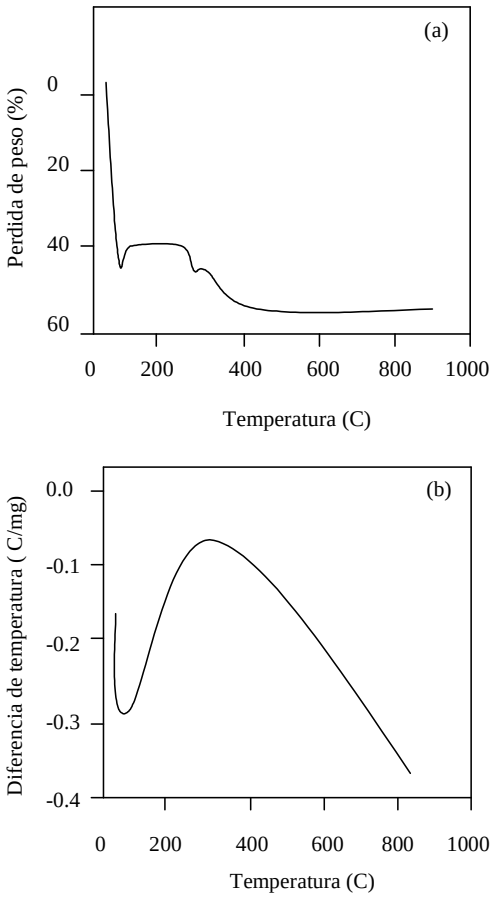


Figura 3. *Imagen (a) Análisis termogravimétrico de los compuestos de silicato de aluminio y arginina, la imagen (b) corresponde a un análisis térmico diferencial.*

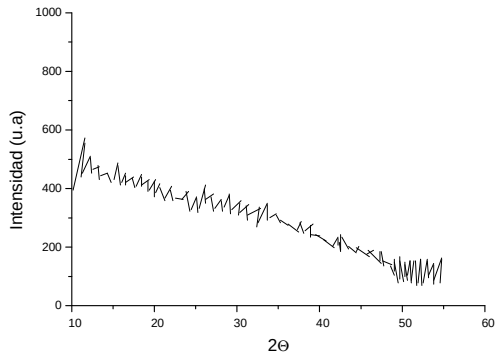


Figura 4. *Patrón de difracción de rayos x de las nanoestructuras calcinadas a 200° C.*

4. Conclusiones

En conclusión en éste trabajo se describe una nueva ruta para la síntesis de compósitos de silicato de aluminio. Los compósitos al microscopio electrónico, mostraron una morfología amorfa. La formación completa de éstas estructuras fue acompañada por tratamiento térmico a 200° C. Con la metodología descrita es posible estudiar aspectos como la funcionalidad de nuevas formas geométricas en interacción con moléculas biológicas y los efectos de las concentraciones en el uso de precursores de diversos biomateriales

5. Agradecimientos

Los autores desean agradecer al comité organizador del CONGRESO CASEIB 2008 por la utilización de su formato de estilo. A la Secretaría de Educación Publica (SEP) en México a través del soporte financiero PROMEP/103.5/07/2556. A Enrique Torres, Wilber Antúnez y Francisco Paraguay por su asistencia técnica.

6. Referencias bibliográficas

[1] Park, K. I., Teng, Y. D., Zinder, E. Y.The injured brain interacts reciproccally with neural ítem cells supported by scaffolds to reconstituye lost tissue, Nature Biotechnol 20 (2002), 1111-1117.

[2] Mills, A., Hunte, S. J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 108 (1997) 1.

[3] Giacomelli, C. E.; Avena, M. J; De Pauli C. D. J.. Colloid Interface Sci.188 (1997) 387.

[4] Ball, P. *Made to Measure: New Materials for the 21st Century*, Princeton University Press: Princeton, NJ, (1997).

[5] *Williams, D.F. The Williams Dictionary of Biomaterials*, Liverpool University Press: Liverpool; UK, (1999).

[6] Beata, C., John, W., Nicholson. A preliminary study of the interaction of glass-ionomer dental cements with amino acids Dental Materials 22 (2005) 133-137.

[7] Yusuke, T., Satoshi, I., Andrea, V., Kaneshiro, S., Ebisua, J., Frenckenb, E., Franklin, R. T. Antibacterial effects and physical properties of glass-ionomer cements containing chlorhexidine for the ART approach 22 (2005] 647-652.

Robots Quirúrgicos en la Universidad de Málaga: Presente y Futuro

V. F. Muñoz, I. García Morales, B. Estebanez, E. Bauzano

Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Málaga, Málaga, España, vfmm@uma.es

Resumen

Durante décadas los robots han permanecido encerrados en los ámbitos industriales, donde desarrollaban tareas en las líneas de producción. En los veinte últimos años los robots han ido saliendo de la industria para trabajar con el ser humano en la vida cotidiana. Dentro de este marco se encuentran los robots quirúrgicos, que cuentan con poco más de diez años de historia. Este trabajo describe la experiencia del grupo de Robótica Médica de la Universidad de Málaga en la concepción y construcción de un robot asistente para cirugía laparoscópica que ha culminado con su utilización en la clínica humana. Asimismo, se detallan las próximas investigaciones que se pretenden abordar a partir de los frutos conseguidos.

1. Introducción

La práctica de la cirugía mínimamente invasiva conlleva una serie de problemas inherentes, tanto para el paciente como para el cirujano. El uso de robots manipuladores en el manejo de la cámara evitan parte de estos problemas, proporcionando movimientos precisos y un pulso firme a lo largo de toda la intervención. De este modo, empezaron a aparecer trabajos acerca del uso de robots como asistentes del cirujano y nace el concepto de *solosurgery*. Dicho término se refiere a la situación en la cual el ayudante es sustituido totalmente por un robot en sus labores durante la intervención, y por tanto, el cirujano puede operar en solitario. Bajo esta consideración, existen robots asistentes comerciales para posicionar la cámara laparoscópica como AESOP de *Computer Motion* [1] (parte izquierda de la Figura 1), el sistema ENDOASSIST de *Armstrong Healtcare* [2] o el LAPMAN de *Medsys* [3].

Sin embargo, en muchos procedimientos se requieren sistemas más sofisticados que sean capaces de manejar instrumental específico además de la cámara laparoscópica. Esto se puede considerar como un nivel más elevado de *cirugía en solitario*. Uno de los enfoques más tratados en la literatura científica para abordar este nivel más elevado de *solosurgery* consiste en el uso de técnicas de *tele-operación* y *telepresencia*. Existen sistemas teleoperados más complejos dotados de dos brazos manipuladores para portar instrumental quirúrgico y un tercero para llevar un sistema de visión estéreo [4]. Entre estos últimos, los sistemas comerciales más relevantes que incorporan varios brazos, son el Zeus de Computer Motion [5] y el sistema Da Vinci [6] (Figura 1, a la derecha).

Figura 1.*Sistema AESOP (izquierda) y sistema robótico Da VINCI (derecha).*

Algunos autores propugnan que el uso de robots en la cirugía, aunque proporcionan mayor precisión, pueden alargar el tiempo de las intervenciones [4]. Una de las formas en las que se ataca este problema consiste en la automatización de ciertas maniobras quirúrgicas. Así, hay trabajos que han automatizado el movimiento de la cámara [7]. Otros se basan en dividir tareas complejas como la sutura en acciones básicas con el objeto de planificar la secuencia de éstas que resulta necesaria seguir para realizar la mencionada acción [8].

La investigación del Grupo de Robótica Médica de la Universidad de Málaga ha seguido la evolución descrita en esta introducción. De esta forma, la estructura de este trabajo comienza, en el segundo apartado, con los desarrollos del dentro del grupo de asistentes robóticos camarógrafos. Se continúa en el tercer apartado con los ensayos clínicos realizados, para abordar, en el cuarto apartado las nuevas investigaciones que se encuentran en marcha en la actualidad, con el concepto de robot autónomo. Finalmente, se termina con las conclusiones.

2. El Sistema ERM

Los trabajos realizados por el Grupo de Robótica Médica de la Universidad de Málaga abordaron el uso y diseño de nuevos manipuladores para técnicas de cirugía laparoscópica. Se acometió el estudio profundo del problema del diseño de nuevos robots que tuvieran en cuenta las limitaciones de espacio del quirófano, y al mismo tiempo ofreciesen las prestaciones necesarias, y de acuerdo con ello se diseñó y construyó un robot completamente nuevo, el ERM (Endoscopic Robotic Manipulator). De esta forma, el sistema ERM se ha diseñado y construido íntegramente en la Universidad de

Málaga, con el propósito de funcionar como asistente en cirugía laparoscópica moviendo la cámara [9].

Se trata de un robot compuesto por cinco grados de libertad (ver Figura 2), divididos en dos componentes: tres grados de libertad activos (d_1, θ_2, θ_3) con una configuración PRR clásica, encargados del posicionamiento de la cámara laparoscópica, y una muñeca pasiva de dos grados de libertad (θ_4, θ_5) perpendiculares entre sí, para lograr la orientación requerida.

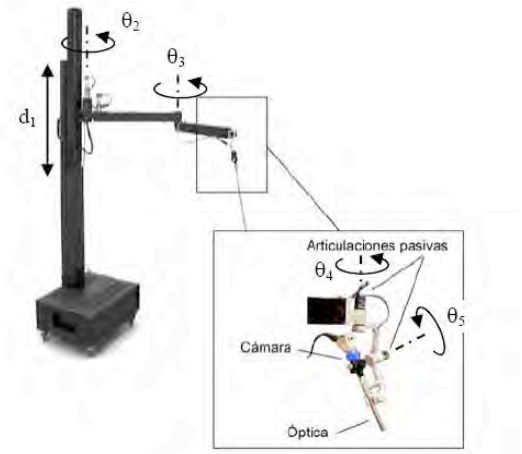


Figura 2.*Sistema ERM.*

La interfaz del robot con el usuario permite dos modos de funcionamiento: a través de órdenes verbales, y mediante el movimiento de un joystick. En cuanto al primer modo de funcionamiento, se han considerado seis instrucciones de voz básicas: *arriba*, *abajo*, *izquierda*, *derecha*, *dentro* y *fuera*. Todas ellas producen un movimiento del robot que corresponde a un incremento fijo del extremo de la óptica en la dirección seleccionada. Por el contrario, con el joystick se proporciona un movimiento continuo del extremo de la óptica.

3. Ensayos Clínicos

El prototipo ERM se ha sometido a todas las pruebas y requisitos que las autoridades sanitarias exigen para autorizar la realización de ensayos clínicos, regulados en España a través de los Reales Decretos 414 [10] y 561 [11]. En primer lugar, el sistema robótico ha obtenido un certificado de conformidad sobre una serie de ensayos de compatibilidad electromagnética (EMC) y seguridad, indispensables para cumplir los requisitos de los aparatos electromédicos. Por otro lado, ha sido necesaria la elaboración de un protocolo clínico que describa los ensayos a realizar y los datos que se van a registrar. Concretamente, en el caso del robot ERM, dicho protocolo se ha centrado en la realización de intervenciones de colecistectomía laparoscópica.

De esta forma, se ha realizado la mencionada intervención a dos grupos de dieciseis enfermos en el Hospital Clínico Virgen de la Victoria de Málaga. En el primero de ellos la cámara ha sido sostenida por el ayudante con la técnica habitual (cirugía laparoscópica convencional), mientras que en el segundo grupo, ha sido el portador robótico diseñado el que maneja la cámara. Se han recogido diferentes datos objetivos: el tiempo invertido en la realización de la intervención y el número de veces que ha sido necesaria la limpieza de la óptica. Asimismo, se han registrado datos subjetivos como el cansancio del cirujano, la visión, etc. La Figura 3 muestra el robot ERM en el quirófano durante el transcurso de las intervenciones.

Figura 3.*Sistema Erm durante las intervenciones realizadas.*

El ensayo se ha realizado con pacientes afectados de colelitiasis sintomática simple sin antecedentes de colecistitis y sin coledocolitiasis de entre 30 y 65 años. Asimismo, han sido clasificados por el servicio de anestesia tras evaluar el estudio preoperatorio, como ASA I y II (mínimo riesgo anestésico) y con un índice de masa corporal (IMC) <30.

Los pacientes se asignaron a cada uno de los dos grupos (intervención con asistente humano o con asistente robótico) de modo aleatorio, es decir, con probabilidad 0’5 hasta completar el tamaño muestral mínimo requerido de dieciséis en cada grupo. Para preservar el carácter aleatorio del procedimiento, aquellos pacientes asignados al grupo de intervención con asistente robótico que no han aceptado firmar una declaración de conformidad sobre los aspectos éticos, han sido excluidos de la muestra, es decir no se han contabilizado en el grupo de intervención clásica.

El principal dato objetivo que se ha recogido, y que puede reflejar la eficiencia del sistema robótico en su tarea del manejo de la cámara laparoscópica es el tiempo de intervención, que se define como el intervalo de tiempo desde que se realiza la primera incisión hasta que se finaliza la última sutura.

Las gráficas de la figura 4 muestran los históricos de dicho tiempo para cada una de las dos series de dieciséis enfermos realizadas. En el eje de ordenadas de ambas gráficas aparecen enumeradas las intervenciones realizadas, y en sus ejes de abscisas la duración de las intervenciones, expresadas en horas. Así, la gráfica superior recoge la serie realizada de forma tradicional y la inferior la efectuada con el asistente robótico.

De la primera de las gráficas se desprende que el valor medio de la duración de las intervenciones con asistente humano es de 1,198 horas, con una desviación estándar de

0,29 horas. En el caso de la serie con robot, el valor medio de la duración de la intervención es de 1,13 horas y la desviación estándar de 0,273 horas.

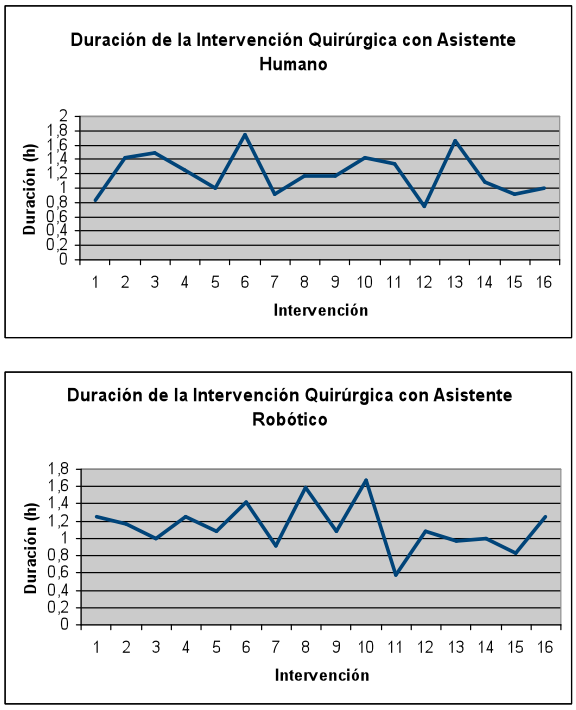


Figura 4.*Duración de las intervenciones.*

Observando las gráficas y los datos obtenidos, el único dato concluyente que se puede establecer es que con el uso del robot no se empeora esta magnitud. De hecho en las dos series realizadas la desviación estándar resulta similar, mientras que con el uso del asistente robótico se mejora en cierta medida la media, ya que el tiempo de intervención se rebaja en 4,2 minutos. Asimismo se observa que los picos máximos y mínimos son inferiores en la serie realizada con el robot.

Estos resultados no resultan concluyentes debido al tamaño insuficiente de la muestra escogida, pero corroboran los estudios realizados con robots comerciales similares como el AESOP [12] o el EndoAssist [13].

Sin embargo, con respecto a los datos sugetivos, sí se puede establecer que se produce una mejora en la visión que tiene el cirujano del campo operatorio en cirugía laparoscópica [13]. Esta mejora se fundamenta en la estabilidad de la imagen mostrada por la cámara cuando esta es manejada por el asistente robótico, con respecto al guiado de la misma por parte de un asistente humano. Esta firmeza y precisión de movimientos del robot ha influido en que resulta menor el número de veces que es necesario extraer la óptica para su limpieza. Esto refuerza el dato subjetivo obtenido sobre la calidad de la visión que es muy superior cuando se utiliza el robot.

En resumen, según las pruebas clínicas realizadas, con el uso del robot no se empeora los parámetros temporales de la intervención, pero se mejora significativamente la calidad de la imagen. Se puede concluir, por tanto, que el robot puede sustituir perfectamente a un asistente humano que se encargue del manejo de la cámara lo que puede ser de gran interés en centros hospitalarios que presenten escasez de personal.

4. El Futuro de la Investigación

La nueva línea de investigación del Grupo de Robótica Médica de la Universidad de Málaga apuesta por una dirección intermedia entre los simples robots portadores de cámara laparoscópica y los complejos sistemas teleoperados. Se trata de explotar el concepto de la autonomía aplicado a la robótica médica, para desarrollar las técnicas y las tecnologías enfocadas a intervenciones donde resulta necesario una ayuda adicional a la de sostener la cámara.

De este modo, el objetivo principal que se propone es el de establecer los procedimientos, técnicas y tecnologías necesarias que lleven la implantación de un sistema robótico para la cirugía laparoscópica en solitario (solosurgery). Se pretende que un solo cirujano sea capaz de llevar a cabo ciertos tipos de intervenciones por vía laparoscópica, sin la necesidad de ayudantes que manejen la cámara laparoscópica y un instrumental adicional.

Desde el punto de vista científico supone el avance en las investigaciones realizadas sobre el control de movimientos de instrumental laparoscópico y de sistemas tolerantes a fallos. En concreto, se pretende abordar las cuestiones que se relatan a continuación:

1. Establecer las tareas que puede realizar un sistema robótico dotado de dos brazos de forma automática o semiautomática en interrelación con el cirujano, y en un conjunto seleccionado de intervenciones por cirugía mínimamente invasiva.
2. Diseño de algoritmos para el guiado automático de instrumental quirúrgico en procedimientos de cirugía laparoscópica y que interaccione con el cirujano.
3. Definir e implantar una arquitectura con sistema supervisor con capacidad de realizar diagnosis a distintos niveles para integrar las tecnologías desarrolladas en al ámbito de la automatización de tareas en un asistente robótico de dos brazos.

De esta manera, los objetivos científicos propuestos se pretenden plasmar en el diseño y construcción de un asistente robótico de dos brazos, uno para portar la cámara laparoscópica y el otro para mover de forma autónoma otro instrumental quirúrgico en interacción con el cirujano. El esquema funcional de tal asistente se detalla en la Figura 5.

En la parte superior de la figura se encuentran los dos brazos manipuladores que entrarán en contacto con el cuerpo del enfermo. La información ofrecida por estos manipuladores (fuerzas, posiciones articulares,…) será interpretada y fusionada por el subsistema sensorial para proporcionarla a los módulos que implantan los distintos niveles de estrategias de control del robot: planificador, control de trayectorias cartesianas y control de variables esféricas. El primero de ellos, a partir de las órdenes del

cirujano, y del estado los brazos robots y del entorno, facilita las posiciones finales en el interior del abdomen. Tras estos cálculos, el control de trayectorias cartesianas programa en línea los recorridos que deben seguir los extremos de los instrumentos para alcanzar las localizaciones especificadas. Para ello, en todo momento se realimenta la información sensorial disponible para realizar el seguimiento del trayecto y evitar colisiones del instrumental, entre ellos o con un órgano. Sin embargo, la ejecución de estas trayectorias cartesianas requiere de un lazo interior de control que ajuste los movimientos de los brazos manipuladores a las restricciones holónomas impuestas por los fulcros. Esta acción la realiza el módulo de control de variables esféricas mediante la realimentación de posiciones articulares y fuerzas ejercidas sobre el abdomen. Este último módulo contribuye a que la estrategia de control cartesiano resulte independiente de la cinemática de los brazos manipuladores. Finalmente, el sistema supervisarse a todos los niveles para garantizar su perfecto funcionamiento, función que realiza el módulo supervisor mostrado en la parte inferior de la figura.

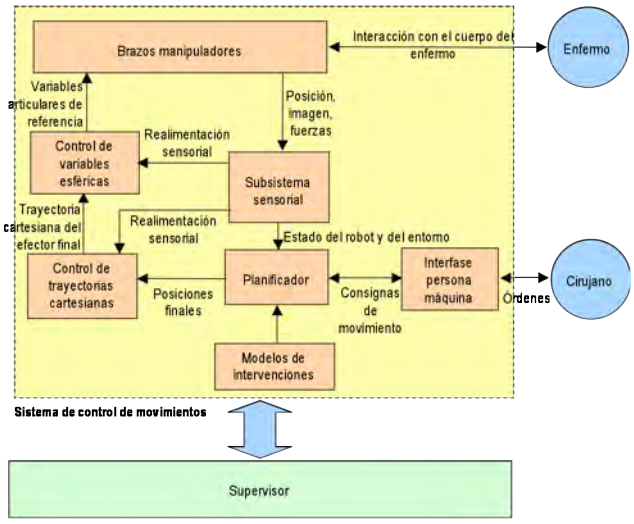


Figura 5.*Esquema del robot autónomo para cirugía mínimamente invasiva.*

5. Conclusiones

El presente trabajo ha mostrado los desarrollos realizados por el del Grupo de Robótica Médica de la Universidad de Málaga en el ámbito de la cirugía mínimamente invasiva.

En concreto, se han descrito los trabajos que han tenido como fruto el diseño y la construcción de un asistente robótico para cirugía laparoscópica gobernado por la voz del cirujano. Los resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo apoyan la tesis de que el robot puede sustituir al cirujano asistente en las labores del manejo de la cámara laparoscópica. Con el uso del robot, se disminuye en cierta medida los tiempos de intervención y no tiene efecto alguno sobre la recuperación del enfermo en el post-operatorio.

El futuro de la investigación se ha encaminado hacia los robots quirúrgicos que tengan cierta capacidad de decisión (siempre supervisada) para asistir de forma autónoma al cirujano en ciertas tareas complejas. De este modo, se apuesta por mantener al cirujano cerca del enfermo sin relegarlo al otro extremo del quirófano a una estación de tele-operación. Además, los nuevos prototipos que se desarrollen deben integrarse en el quirófano sin la necesidad de instalaciones especiales o que incomode la práctica habitual del cirujano, cuestión que ha sido el espíritu que ha movido esta actividad de investigación.

Agradecimientos

Expresar el agradecimiento de los autores todos los componentes del Grupo de Robótica Médica del Dpto. de Ingeniería de Sistemas y Automática de la Universidad de Málaga y al Ministerio de Educación y Ciencia por financiar la presente investigación con el proyecto DPI2007-62257.

Referencias

[1] Y. Wang and K. Laby, (1998). Automated endoscope system for optimal positioning. USA patent US5815640.

[2] N. Dowler y S. Holland, (1996). The evolutionary design of an endoscopic telemanipulator. IEEE Robotics and Automation Magazine, 3(4).

[3] R. Polet and J. Donnez, (2004). Gynecologic laparoscopic surgery with a palm controlled laparoscope holder. In The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, pp. 73–78.

[4] H. Mayer, I. Nagy, A. Knoll, E. Schirmbeck, and R. Bauemschmitt, (2004). The endo[pa]r system for minimally invasive robotic surgery. In Proceedings of 2004 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems. Sendal, Japan.

[5] S. Butner and M. Ghodoussi, (2001). A real time system for tele-surgery. In 21st International Conference on Distributed Computing Systems, pp. 236–243.

[6] G. Niemeyer et al, (2000). Camera referenced control in a minimally invasive surgical apparatus. World patent WO0060521.

[7] S. Ko, J. Kim, D. Kwon and W. Lee, (2005). Intelligent interaction between surgeon and laparoscopic assistant robot system. In Proceedings of IEEE International Workshop on Robots and Human Interactive Communication, pp. 60–65.

[8] H. Kang and J. Wen, (2001). Endobot: a robotic assistant in minimally invasive surgeries. In Proccedings of the 2001 IEEE Internacional Conference on Robotics and Automation. Seoul, Korea.

[9] V. Muñoz, et al, (2003). On laparoscopic robot design and validation. Integrated Computer Aided Engineering, 10(3), pp. 211–229.

[10] RD 414/1996 (1996). Real decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios.

[11] RD 561/1993 (1993). Real decreto 561/1993, de 16 de abril. requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

[12] Robin J, Bompard D., Tronc F., Beaune, J., Wahid F. Champsaur G (2001) Bilateral internal thoracic artery harvesting under robotic video-assistance. Surgical Endoscopic, vol 15, pp 755-756.

[13] Aiono S., Gilbert J,M., Soin B., Finlay P.A. Gordan A. (2002). Controlled trial of the introduction of a robotic camera assistant (EndoAssist) for laparoscopic cholecystectomy. Surgical Endoscopic, vol 16, pp 1267-1270.

Detección automática de hemorragias y microaneurismas en retinografías empleando una red RBF

M. García Gadañón[1], C. I. Sánchez Gutiérrez[1], M. I. López Gálvez[2], A. Díez Martínez[2], R. Hornero Sánchez[1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, margar@tel.uva.es, csangut@gmail.com, robhor@tel.uva.es

[2] Instituto de Oftalmobiología Aplicada, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {maribel, diez}@ioba.med.uva.es,

Resumen

La Retinopatía Diabética (RD) es hoy en día una de las principales causas de ceguera en los países desarrollados. Las lesiones oculares asociadas a esta enfermedad se pueden observar en retinografías y su detección automática supondría una ayuda significativa en el proceso de diagnóstico. Las lesiones rojizas, como microaneurismas y hemorragias, se encuentran entre los primeros signos clínicos de la presencia de RD. En este trabajo se pretende detectar este tipo de lesiones empleando para ello una red neuronal de tipo Función de Base Radial (RBF). El método se evalúa sobre 50 retinografías de diferentes características de color, brillo y calidad. Utilizando un criterio orientado a lesión se obtiene una sensibilidad del 86.8% y un valor predictivo positivo del 65.1%. Con un criterio orientado a imagen se obtiene una sensibilidad del 100%, especificidad del 60.0% y precisión del 80.0%.

1. Introducción

La Retinopatía Diabética (RD) es una de las causas más importantes de pérdida de visión en los países desarrollados [1]. La cirugía láser se ha utilizado como tratamiento efectivo para retardar el avance de la enfermedad, si esta se detecta en sus primeras etapas. Sin embargo, esto no es sencillo ya que los pacientes no perciben síntomas visuales en estas etapas. Para asegurar que los pacientes reciben el tratamiento adecuado, se recomienda a todos los pacientes diabéticos que se sometan a exámenes oftalmológicos anuales [2]. No obstante, la elevada incidencia de la diabetes, junto con el elevado coste de los exámenes y la carencia de oftalmólogos especializados, limita la atención a los pacientes con esta patología.

El análisis automático de retinografías para la detección de signos asociados a la RD en sus primeras etapas podría ser una importante herramienta de ayuda al diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad. Esto supondría un ahorro de costes y una reducción del tiempo necesario para obtener un diagnóstico. En este estudio se pretende detectar de forma automática algunos de los signos tempranos de RD: hemorragias (HEs) y microaneurismas (MAs) [3]. Estas lesiones aparecen como regiones de color rojizo en las retinografías, con tamaño y morfología variables. Debido a su elevada prevalencia, su detección sería una contribución importante al despistaje de la enfermedad.

Algunos de los métodos desarrollados para la detección de estas lesiones se aplican sobre imágenes de angiografía fluoresceínica, en las que el contraste entre HEs y MAs y el fondo de la retina es más acusado [4]. Sin embargo, el riesgo que conlleva la inyección del contraste necesaria para esta modalidad de imagen ha motivado el desarrollo de métodos para detectar estas lesiones en retinografías [5]-[7], incluyendo métodos basados en redes neuronales (NNs) [8], [9]. El objetivo de este trabajo ha sido desarrollar un método automático basado en una NN de tipo Función de Base Radial (RBF) para la detección de HEs y MAs en retinografías. Para ello se calcularon 29 características descriptivas de la forma y color estas lesiones y se empleó regresión logística binaria (RL) para determinar el subconjunto de las mismas más significativo para la tarea de clasificación. El subconjunto óptimo de características se empleó para entrenar una red RBF y obtener una segmentación final de las lesiones.

2. Base de datos empleada

En este trabajo se emplearon 100 imágenes con características variables. Fueron proporcionadas por el Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid. 24 de estas imágenes se capturaron con un retinógrafo no midriático TopCon TRC-NW6S con un ángulo (*field-of-view*, FOV) de 45º. Las 76 imágenes restantes se tomaron con un retinógrafo midriático TopCon TRC-50IX con un FOV de 50º. La resolución de las imágenes es de 576x768 píxels en formato JPEG de 24 bits. Un oftalmólogo especialista marcó manualmente todas las HEs y MAs presentes en las imágenes. Los resultados del método propuesto se compararon con estas anotaciones. Las 100 imágenes se dividieron aleatoriamente en un conjunto de entrenamiento (50 imágenes) y un conjunto de test (50 imágenes).

3. Métodos

3.1. Normalización de contraste y luminosidad

Debido a las características propias de cada paciente y al proceso de adquisición de las imágenes de fondo de ojo, las retinografías presentan un color variable y una iluminación y contraste no uniformes. Esto dificulta el proceso de análisis automático y la aplicación de los métodos desarrollados en un entorno clínico real. Es

necesario, pues, realizar un preprocesado de las imágenes con el fin de normalizar su contraste y luminosidad.

En este caso se ha empleado el método descrito en [10], basado en la estimación de las variaciones de luminosidad y contraste de la imagen y su posterior compensación. El resultado es una imagen en color con componentes $\hat{R}^o\hat{G}^o\hat{B}^o$. En la Fig. 1(a-b) se puede observar el efecto de esta etapa de normalización.

3.2. Segmentación

El objetivo de la etapa de segmentación es extraer todas las posibles HEs y MAs de la imagen. Para esta etapa se han empleado las propiedades de intensidad de las estas lesiones en la componente $\hat{G}^o$, donde, a nivel local, aparecen más oscuras que el fondo retiniano [5]. De esta forma, se considera que un píxel de la imagen pertenece a una HE o MA si su intensidad *p*, es inferior a una determinada fracción, t_G, de la intensidad media en una vecinadad, I_p, de tamaño $N \times N$ centrada en el píxel [5]. Para este trabajo, se ha aplicado dos veces este algoritmo y las dos imágenes resultantes se combinan empleando reconstrucción por dilatación. Se estudiaron de forma experimental distintos valores para los parámetros del algoritmo. Se eligieron las combinaciones (t_G, N)=(0.9,20) y (t_G, N)=(0.9,50), puesto que consiguen un buen balance entre detectar la mayoría de las lesiones y eliminar ruido. Los vasos sanguíneos también se eliminan en esta etapa para reducir la carga computacional del algoritmo. Para ello se ha empleado el método descrito en [11]. En la Fig. 1(c) se muestra el resultado de la segmentación de la imagen de la Fig. 1(b).

3.3. Extracción de características

Para clasificar las regiones candidatas segmentadas en la etapa anterior como lesión o no lesión, se extrajo un conjunto de 29 características de cada una de ellas. Estas características tienen en cuenta las cualidades visuales distintivas de HEs y MAs y son [6], [9], [12], [13]: media de los valores $\hat{R}^o\hat{G}^o\hat{B}^o$ dentro de la región (1-3), desviación típica de los valores $\hat{R}^o\hat{G}^o\hat{B}^o$ dentro de la región (4-6), media de los valores $\hat{R}^o\hat{G}^o\hat{B}^o$ alrededor de la región (7-9), desviación típica de los valores $\hat{R}^o\hat{G}^o\hat{B}^o$ alrededor de la región (10-12), valores $\hat{R}^o\hat{G}^o\hat{B}^o$ del centro de la región (13-15), tamaño de la región (16), compacticidad de la región (17), definición del borde de la región (18), homogeneidad de la región medida como la entropía de Shannon de los valores $\hat{R}^o\hat{G}^o\hat{B}^o$ dentro de la región (19-21), diferencia de color de los valores $\hat{R}^o\hat{G}^o\hat{B}^o$ (22-24), circularidad de la región (25), excentricidad de la menor elipse que contiene a la región (26), longitud de la región (27), anchura de la región (28) y relación entre la longitud y anchura de la región (29).

3.4. Selección de características

La probabilidad de clasificación errónea tiende a aumentar con la dimensionalidad del espacio de entrada y es más difícil interpretar la estructura del clasificador [14]. La selección de características pretende solventar estos problemas determinando el subconjunto de las características más útil para el problema que se desea resolver. El método estadístico de RL es un método robusto y ampliamente utilizado con este fin. Con la RL se analiza la relación entre una variable dependiente dicotómica (la clase a la que pertenece la región considerada) y varias variables independientes (las 29 características extraídas) [15]. Suponiendo que los posibles valores de la variable dependiente son 0 y 1, y que $\mathbf{X}$ es el vector de variables independientes, la transformación *logit* puede ser modelada bajo el modelo de RL como [16]:

$$\text{logit}\,(Y=1) = \ln\left[\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)}\right] = \alpha + \boldsymbol{\beta}\mathbf{X} \qquad (1)$$

donde Y es la variable dependiente, 1 es la salida positiva (en este caso, que la región sea una LR) y α y $\boldsymbol{\beta}$ son los parámetros del modelo [15]. Se aplicó RL paso a paso hacia delante, donde la inclusión de variables en el modelo se basó en el estadístico de puntuación y la eliminación de variables del modelo se realizó en base al test de la razón de verosimilitud [15].

3.5. Clasificación mediante RBF

Las NNs de tipo RBF son aproximadotes universales [16], [17]. Su arquitectura se compone de tras capas de neuronas. La capa de entrada recibe el vector de características. La única capa oculta de la red realiza una transformación no lineal del espacio de entrada en un espacio de dimensión elevada, donde es más probable que las clases sean linealmente separables. La capa de salida es lineal y proporciona la respuesta de la red [16], [17].

Las funciones de activación de la capa oculta deben ser *funciones de base radial*. Para este trabajo se han elegido funciones gaussianas multidimensionales, muy empleadas en la práctica por ser invariantes a la rotación y a la traslación [16]. Se caracterizan por su centro y anchura.

Las redes RBF nativas requieren tantas neuronas ocultas como patrones de entrenamiento. Esto es costoso y puede dar lugar a una mala generalización. Por ello, en este trabajo se han empleado *redes RBF generalizadas* que, normalmente, requieren menos neuronas ocultas [16]. Para entrenar estas redes, se aplicó el algoritmo de mínimos cuadrados ortogonales [18]. El número de funciones de base radial y su anchura se determinaron de forma experimental. En la Fig. 1(d) se puede observar el resultado de la etapa de clasificación.

4. Resultados

4.1. Características seleccionadas

Las 29 características descritas en el apartado 3.3 se calcularon para 1710 regiones pertenecientes a lesiones y 1710 regiones que no eran lesiones, obtenidas tras la segmentación de las 50 imágenes de entrenamiento. Se aplicó sobre ellas el algoritmo de RL empleando SPSS 15.0®. Este método seleccionó 16 características como las más significativas para la tarea de clasificación: media de

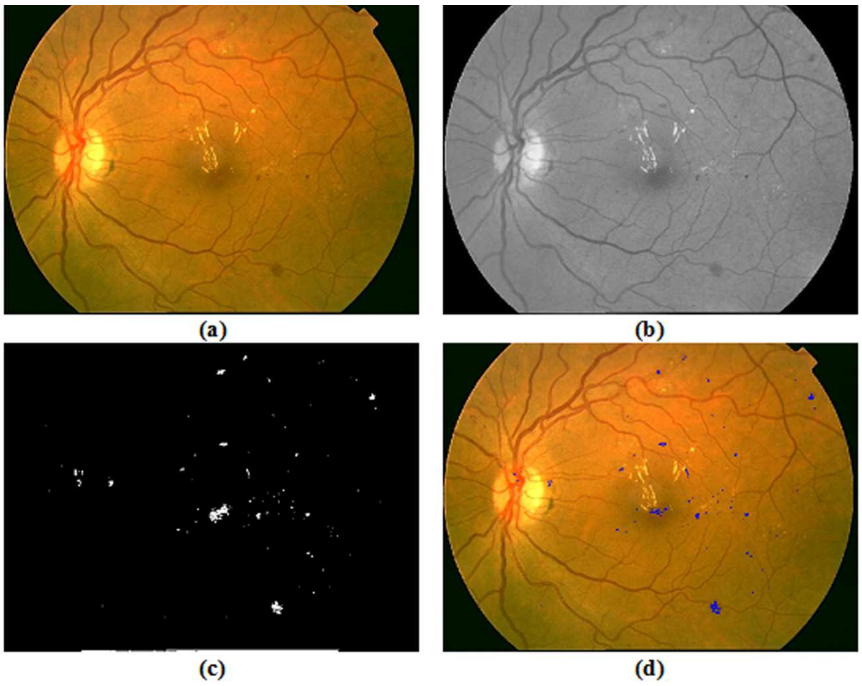


Figura 1.*(a) Retinografía original. (b) Componente* $\hat{G}^o$ *de la imagen normalizada. (c) Regiones candidatas a lesión tras la segmentación de la imagen anterior. (d) Regiones detectadas como lesiones por la red RBF, en azul, superpuestas sobre la imagen original*

los valores $\hat{G}^o\hat{B}^o$ dentro de la región (1-2), desviación típica de los valores $\hat{G}^o\hat{B}^o$ dentro de la región (3-4), media del valor $\hat{G}^o$ alrededor de la región (5), desviación típica de los valores $\hat{G}^o\hat{B}^o$ alrededor de la región (6-7), valor $\hat{G}^o$ del centro de la región (8), definición del borde de la región (9), homogeneidad de la en los canales $\hat{R}^o\hat{G}^o\hat{B}^o$ (10-12), diferencia de color de los valores $\hat{R}^o\hat{G}^o$ (13-14), longitud de la región (15), y relación entre la longitud y anchura de la región (16).

4.2. Elección de la configuración del clasificador

Se han probado diferentes configuraciones de la red RBF para determinar la que proporcionaría una mejor generalización. Las características seleccionadas de las regiones extraídas del conjunto de entrenamiento se han empleado para la selección del modelo. Para mejorar el comportamiento de la red, las entradas se normalizaron (media=0 y desviación típica=1) y los patrones se presentaron de forma aleatoria a la entrada de la red [16]. Se empleó validación cruzada (*10-fold cross validation*) para medir la capacidad de generalización de la red. Para las diferentes arquitecturas, se obtuvieron la sensibilidad (*SE*), especificidad (*ES*) y precisión (*PR*) promediadas sobre el conjunto de validación. Se ha obtenido una red óptima con 85 nodos ocultos y una anchura de 5. En este punto, se obtuvieron *SE*=82.9%, *ES*=88.3% y *PR*=85.6%.

4.3. Resultados finales

Para evaluar el algoritmo completo se empleó un nuevo conjunto de 50 imágenes de nuestra base de datos. 25 de ellas fueron imágenes de pacientes con RD y presentaban HEs y/o MAs. Las 25 restantes pertenecían a retinas sanas. Los resultados obtenidos de forma automática se han comparado con las anotaciones del oftalmólogo.

La calidad del sistema se mide en base a dos criterios diferentes. En primer lugar empleamos un criterio *orientado a lesión*, con el que se contabiliza el número de lesiones correctamente localizadas en la retinografía. De este modo se miden la sensibilidad (SE_l) y el valor predictivo positivo (VPP_l). El segundo criterio empleado es un criterio *orientado a imagen*, de modo que una imagen se clasificará como perteneciente a un enfermo siempre que se encuentre evidencia de HEs y/o MAs en cualquier punto de la imagen. Con este criterio se miden la sensibilidad (SE_i), especificidad (ES_i) y precisión (PR_i). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 1.

5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se propone un método automático detectar HEs y MAs en retinografías. El algoritmo propuesto se ha probado sobre una base de datos de 50 imágenes con diferentes características de color, brillo y calidad. Se ha estudiado un conjunto de 29 características que describen la forma y el color de estas lesiones. De todas ellas, se seleccionó el subconjunto con mayor capacidad para discriminar entre lesiones y fondo retiniano, de acuerdo con un análisis de RL de nuestros datos. Este subconjunto óptimo se empleó para entrenar un clasificador RBF.

La SE_i obtenida muestra que el algoritmo detecta todas las imágenes con HEs o MAs. Estos resultados pueden considerarse satisfactorios de acuerdo con [19], donde se afirma que una SE_i mayor del 60% optimiza la relación coste-rendimiento de los programas para el despistaje de la RD. También se detectaron algunos falsos positivos en las imágenes de sujetos sanos, como muestra la ES_i. Sin embargo, es más importante clasificar correctamente las

Red	Criterio orientado a lesión		Criterio orientado a imagen		
	SE_l (%)	VPP_l (%)	SE_i (%)	ES_i (%)	PR_i (%)
MLP	86.8%	65.1%	100%	60.0%	80.0%

Tabla 1. *Resultados de la red RBF para la detección de LRs.*

imágenes de los pacientes con RD (elevada SE_i), aunque eso suponga clasificar erróneamente algunas imágenes de sujetos sanos (menor ES_i).

Algunos estudios previos han analizado también la capacidad de las NNs para detectar HEs y MAs en retinografías. En [8] se empleó un perceptrón multicapa para detectar la presencia de estas lesiones en regiones de la imagen de tamaño 30×30 píxels. Se obtuvo una PR_i de 73.8%. Otros autores [9] emplean una máquina de vector soporte en la detección de HEs y MAs en regiones de la imagen de tamaño 15×15 píxels. Los resultados muestran una tasa de verdaderos positivos del 90.6% con 2 falsos positivos por imagen. En estos estudios no se menciona el uso de validación cruzada. También se pueden encontrar en la literatura trabajos en los que no se emplean NNs para la detección de HEs y MAs. En [5] se detectó el 94.0% de las lesiones presentes en 6 imágenes partiendo de su intensidad y de un mapa de densidad creado sobre la imagen. Otros autores [6] obtienen SE_i=100% y ES_i =87% sobre 50 imágenes de test empleando un clasificador *k*-NN. En [7] se obtuvo una SE_i=82.8% empleando un clasificador de Mahalanobis. Las estadísticas presentadas en la Tabla 1 no alcanzan los valores obtenidos en algunos de estos estudios. Sin embargo, no se puede hacer una comparación objetiva de los resultados ya que no se dispone de una base de datos común ni de una forma estándar de medir los resultados. Por otra parte, el uso de validación cruzada también se debería considerar en las comparaciones.

Los resultados presentados en este trabajo indican que los métodos automáticos para la detección lesiones oculares asociadas a la RD podrían ser útiles en la práctica clínica. El trabajo futuro estará orientado a la detección de otros tipos de lesiones asociadas con las primeras etapas de la RD con el fin de diagnosticar a los pacientes con RD con mayor precisión y seguir la evolución de la enfermedad.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el proyecto de investigación VA108A06 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León.

Referencias

[1] Ong L, Ripley LG, Newsom RS, Cooper M, Casswell AG. Screening for sight-threatening diabetic retinopathy: comparison of fundus photography with automated color contrast threshold test. *American Journal of Ophthalmology*, vol 137, no 3, 2004, pp 445–52 (ISSN: 0002-9394).

[2] Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, vol.26, no 1, 2003, pp 226-9 (ISSN: 0149-5992).

[3] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. *Ophthalmology*, vol 94, 1987, pp 1389–400 (ISSN: 0161-6420).

[4] Frame AJ, Undrill PE, Cree MJ, Olson JA, McHardy KC, Sharp PF, Forrester JV. A comparison of computer based classification methods applied to the detection of microaneurysms in ophthalmic fluorescein angiograms. *Computers in Biology and Medicine*, vol 28, no 3, 1998, pp 225–38 (ISSN: 0010-4825).

[5] Grisan E, Ruggeri A. Segmentation of candidate dark lesions in fundus images based on local thresholding and pixel density. *Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Conf.*, Lyon, 2007, pp 6735–38 (ISSN: 1557-170X).

[6] Niemeijer M, van Ginneken B, Staal J, Suttorp-Schulten MSA, Abràmoff MD. Automatic detection of red lesions in digital color fundus photographs. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 24, 2005, pp 584–92 (ISSN: 0278-0062).

[7] Ege BM, Hejlesen OK, Larsen OV, Møller K, Jennings B, Kerr D, Cavan DA. Screening for diabetic retinopathy using computer based image analysis and statistical classification. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol 62, 2000, pp 165–75 (ISSN: 0169-2607).

[8] Gardner GG, Keating D, Williamson TH, Elliot AT. Automatic detection of diabetic retinopathy using an artificial neural network: a screening tool. *British Journal of Ophthalmology*, vol 80, 1996, pp 940–4 (ISSN: 0007-1161).

[9] Zhang X, Chutatape O. Top-down and bottom-up strategies in lesion detection of background diabetic retinopathy. *Proc. IEEE Computer Society Conf. Computer Vision and Pattern Recognition*, 2005, pp 422-8.

[10] Foracchia M, Grisan E, Ruggeri A. Luminosity and contrast normalization in retinal images. *Medical Image Analysis*, vol 9, no 3, 2005, pp 179-90 (ISSN: 1361-8415).

[11] Mendonça AM, Campilho A. Segmentation of retinal blood vessels by combining the detection of centerlines and morphological reconstruction. *IEEE Transactions on. Medical Imaging*, vol 25, 2006, pp 1200–13 (ISSN: 0278-0062).

[12] Osareh A. Automated identification of diabetic retinal exudates and the optic disc. Ph.D. dissertation, Universidad de Bristol, Bristol, U.K., 2004.

[13] Sleigh JW, Steyn-Ross DA, Steyn-Ross ML, Grant C, Ludbrook G. Cortical entropy changes with general anaesthesia: theory and experiment. *Physiological Measurement*, vol 25, no 4, 2004, pp 921–34 (ISSN: 0967-3334).

[14] Nadler M, Smith E. Pattern Recognition Engineering. John Wiley, 1993 (ISBN: 0471622931).

[15] Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. John Wiley & Sons, 1989 (ISBN: 0471356328).

[16] Haykin S. Neural Networks: A comprehensive foundation. Prentice-Hall International, 1999 (ISBN: 0139083855).

[17] Bishop CM. Neural networks for pattern recognition. Oxford University Press, 1995 (ISBN: 0198538642).

[18] Chen S, Cowan CFN, Grant PM. Orthogonal least squares learning algorithm for radial basis function networks. *IEEE Transactions on. Neural Networks*, vol 2, 1991, pp 302-9 (ISSN: 1045-9227).

[19] Javitt JC, Canner JK, Frank RG, Steinwachs DM, Sommer A. Detecting and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. A health policy model. *Ophthalmology*, vol 97, 1990, pp 483-94 (ISSN: 0161-6420).

Plataforma para un banco de huesos digital

I. García[1], N. Malpica[1], J. Martel[2], J.A. Hernández Tamames[1]

[1] Dpto. Tecnología Electrónica, Universidad Rey Juan Carlos, Móstoles, {norberto.malpica,juan.tamames}@urjc.es

[2] Servicio de Diagnóstico por Imagen, Fundación Hospital de Alcorcón, Alcorcón, jmartel@fhalcorcon.es

Resumen

Un banco de huesos es un repositorio de piezas óseas o huesos completos, que emplean uno o más hospitales para realizar transplantes. Actualmente sólo existe información textual de los huesos del banco y placas radiográficas, en algunos casos. Estamos desarrollando una plataforma que permite la gestión completa del banco de huesos, a partir de imágenes tridimensionales de cada una de las piezas. El sistema permite el almacenamiento de las imágenes, la segmentación automática del hueso, la obtención de medidas sobre las mismas y la realización de peticiones de piezas de forma remota en función de características de la imagen.

1. Introducción

Un Banco de Tejidos es una organización multidisciplinar encargada de la obtención, preparación y almacenamiento de tejidos humanos (huesos, cartílagos, articulaciones, tendones, etc.) preservados para su utilización posterior como implantes o injertos en cirugía ortopédica [1].

Una vez extraído el hueso del donante, se realizan radiografías en 2 planos con un marcador que indicará el grado de amplificación de la radiografía, para de esta forma realizar la selección apropiada del aloinjerto en el momento de la cirugía y descartar anomalías óseas que hagan al injerto inviable para su utilización. Actualmente, las medidas sobre los huesos se obtienen de forma manual sobre las placas radiográficas, como única fuente de información.

El banco de huesos existente en la fundación Hospital de Alcorcón consiste en una base de datos textual sencilla, con una entrada por cada hueso, y algunas medidas obtenidas sobre una placa radiográfica del mismo. Pero no incluye las propias imágenes, ni medidas precisas realizadas sobre imágenes trdimensionales.

El banco de huesos es utilizado también por otros hospitales, que realizan peticiones en papel, adjuntando, en algunos casos, una placa del hueso del donante. Un banco de huesos digital permitirá el acceso directo de forma remota a toda la información del mismo.

En este trabajo proponemos la creación de un banco de huesos digital, mediante la adquisición de imágenes de Tomografía Axial Computerizada (TAC) de los huesos y la creación de una base de datos de imágenes tridimensionales, que permita realizar búsquedas por características del hueso y por medidas realizadas sobre la imagen.

En el apartado 2 se describen los métodos empleados en el desarrollo del sistema. El apartado 3 presenta el resultado de la implementación. El apartado 4 presenta la discusión y conclusiones del trabajo.

2. Materiales y métodos

2.1 Adquisición de imágenes

Se han obtenido imágenes de las piezas almacenadas en el banco de huesos con un TAC LightSpeed de General Electric (multicorte de 16 coronas).
Se han obtenido cortes coronales con una anchura de corte de 3.75 mm.

2.2 Segmentación de los huesos

Se han descrito métodos de segmentación de hueso [2] y métodos de detección de calidad y corrección de la segmentación [3]. Todos estos trabajos se refieren a imágenes in vivo del hueso.

Las piezas del banco de huesos se mantienen en un congelador, envueltas en una bolsa protectora. Las imágenes se obtuvieron sin quitar la bolsa, para no dañar la pieza. Esto implica que en la imagen original aparecen residuos, como se observa en la figura 2.1.

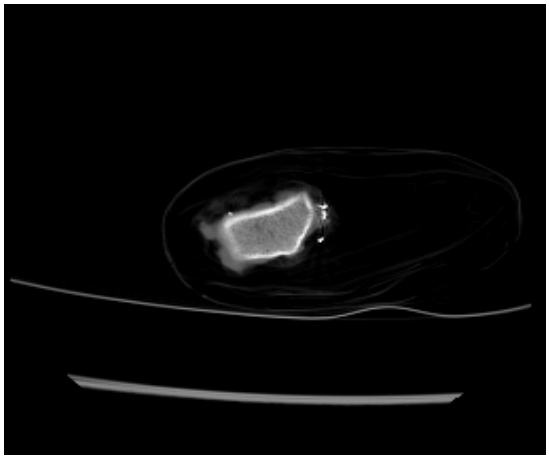


Figura 2.1. *Corte del hueso en una imagen inicial*

Es necesario realizar una segmentación automática de la imagen antes de su almacenamiento en el banco de huesos. Partiendo de la imagen de uno de los cortes de un húmero como el de la figura 2.2, el primer paso consiste en realizar en una umbralización automática de la imagen,

empleando el método de Otsu [4] (Figura 2.3). Después se eliminan las zonas espurias cercanas al hueso, causadas por la umbralización, mediante operaciones morfológicas tridimensionales (Figura 2.4). Posteriormente cada rodaja de la imagen es sometida a un operador morfológico bidimensional encargado de suavizar los bordes exteriores e interiores aportando homogeneidad a la imagen del hueso (Figura 2.5). Por último, se eliminan los objetos cercanos al hueso. El resultado final se observa en la figura 2.6.

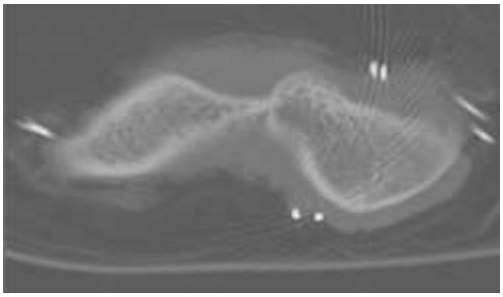


***Figura 2.2**. Imagen inicial*

***Figura 2.3**. Resultado de la umbralización automática*

***Figura 2.4**. Imagen resultante del filtrado morfológico 3D*

***Figura 2.5**. Imagen resultante del filtrado morfológico 2D*

***Figura 2.6**. Imagen definitiva sin elementos aislados*

Una vez obtenida la mascara resultante de la segmentación del hueso, se procede a generar el objeto 3D a partir de las imágenes de todos los cortes segmentados que forman el hueso (Figura 2.7). A continuación, el objeto 3D es sometido a un suavizado tridimensional que nos devuelve el hueso 3D definitivo (Figura 2.8).

Figura 2.7. Reconstrucción 3D a partir de los cortes

Figura 2.8. Reconstrucción final del hueso

2.3 Obtención de medidas

Una vez disponible el hueso en 3D, se visualiza para iniciar la interacción por parte del usuario.

Se ha diseñado un módulo para obtener medidas sobre el hueso. De forma interactiva, el usuario puede escoger dos puntos extremos de una recta sobre la imagen tridimensional (Figura 2.9). Esto le permite realizar diversas medidas. Cada una puede almacenarse de forma persistente en la base de datos con el nombre determinado

de la medida. Actualmente se están estandarizando las medidas a obtener para cada tipo de hueso.

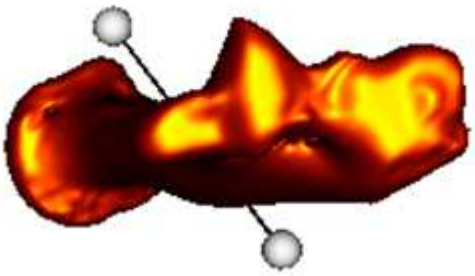


***Figura 2.9**. Hueso tridimensional con medidor interactivo*

2.4 Base de datos

Se ha implementado una base de datos en MySQL que almacena una entrada por cada una de las piezas. Cada una de las entradas contiene la siguiente información:

- Información de características del hueso obtenida de las cabeceras DICOM
- Medidas obtenidas sobre cada hueso. Están estandarizadas en función del tipo de hueso.
- Enlaces a la imagen original, a la imagen segmentada y a la imagen VTK, que permite visualizar el hueso en 3D de forma rápida.

2.5 Recepción de imágenes

Se ha integrado en la aplicación un servidor DICOM que ofrece el servicio Storage, lo que permite enviar las imágenes adquiridas directamente desde la consola del TAC o desde el PACS al servidor del banco de huesos. Se han empleado las librerías DCMTK (Offis e.V., Oldenburg).

2.6 Interfaz de usuario

Se ha diseñado una interfaz de usuario que permite cargar los huesos que han llegado al sistema, aplicar el procesado, tomar medidas y almacenar toda la información (información de cabecera DICOM junto con las medidas) en la base de datos. La figura 2.10 muestra el aspecto de la aplicación.

Todo el sistema está programado usando las librerías ITK y VTK [4]. Para el diseño de la interfaz de usuario se han empleado las librerías MFC de Windows.

3. Resultados

Se ha completado un prototipo de la aplicación que está en estado de pruebas. La base de datos contiene actualmente 14 piezas digitalizadas. El proceso automático de segmentación funcionó correctamente en todas ellas. Las segmentaciones se han evaluado visualmente, y se han realizado medidas sobre todos los huesos con la herramienta implementada. Como método de evaluación, se realizaron las mismas medidas con la estación de trabajo Advantage Windows de General Electric, tras una segmentación interactiva de los huesos. Las medidas coincidieron en todos los casos.

4. Conclusiones

Se ha implementado una plataforma para la creación de un banco de huesos digital, que incorpora herramientas automáticas de segmentación y medida sobre los huesos, y una base de datos que permite realizar búsquedas por distintas características de los mismos.

Actualmente se está procediendo a digitalizar todos los huesos del banco para incorporarlos al sistema. Es necesario realizar una evaluación exhaustiva de las medidas obtenidas con la aplicación. Se está procediendo actualmente a estandarizar las medidas a realizar sobre cada tipo de hueso.

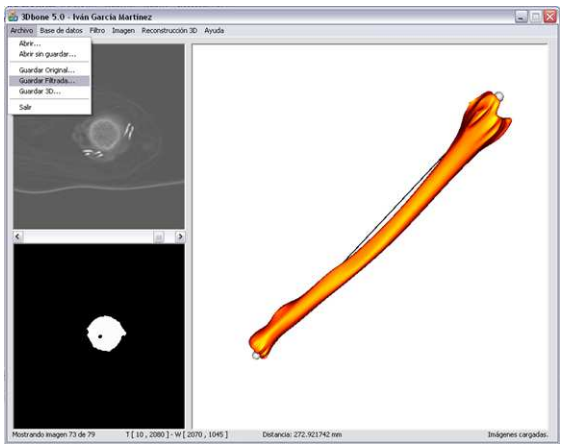


***Figura 2.10**. Interfaz de usuario del banco de huesos*

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado mediante el proyecto URJC-CM-2006-CET-0638 de la Comunidad de Madrid.

Referencias

[1] Ortiz-Cruz EJ, Campo-Loarte J, Martínez-Martín J, Canosa-Sevillano R. Estructura y organización de un Banco de Huesos y Tejidos. Revista de Ortopedia y Traumatología vol. 44, no. 2 pp. 127-138, 2000.

[2] Kang Y, Engelke K, Kalender WA A new accurate and precise 3-D segmentation method for skeletal structures in volumetric CT data. IEEE Trans. Medical Imaging vol. 22, no. 5 pp. 586-598, 2003

[3] Wang LI, Greensapn M.,Validation of bone segmentation and improved 3-D registration using contour coherency in CT data. IEEE Trans. Medical Imaging vol. 25, no. 3 pp. 324-334, 2006

[4] Sonka M, Hlavac V, Boyle R. Image processing, analysis and machine vision. Thomson, 2008.

[5] Yoo TS. Insight into images. AK Peters, 2004

Sistema automático para la adquisición y análisis de imágenes de micobacterias

R. Nava[1], G. Cristóbal[2], E. Gil[2], B. Escalante-Ramírez[1], M. Desco[3]

[1]Posgrado en Ciencia e Ingeniería de la Computación, Universidad Nacional Autónoma de México, D. F., México, urielrnv@uxmcc2.iimas.unam.mx
[2]Instituto de Óptica (CSIC), Serrano 121, 28006 Madrid, España{gabriel, elena}@optica.csic.es
[3]Unidad de Medicina y Cirugía Experimental. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid, España

Resumen

Los sistemas de microscopía industrial y de laboratorio son ampliamente utilizados en investigación biomédica. En concreto, los microscopios de fluorescencia son empleados para analizar organismos y células biológicas y en el estudio de las propiedades de sustancias orgánicas e inorgánicas. Un área de aplicación de interés consistiría en el desarrollo de sistemas de ayuda a la detección de tuberculosis y otras micobacteriosis que faciliten su análisis y así poder proporcionar un diagnostico precoz. Desafortunadamente este tipo de microscopios son generalmente muy costosos, el proceso de captura de las imágenes no es trivial debido a los bajos niveles de lumniosidad de los fluoróforos y consecuentemente a la presencia de elevados niveles de ruido. Además se presenta el problema del autoenfoque debido por un lado a las limitaciones físicas de los sistemas y por otro a las dificultades intrínsecas debidas a la escasez de puntos de referencia en las imágenes. En este trabajo presentamos una herramienta desarrollada en lenguaje Java que permite la automatización funcional del microscopio y el procesamiento posterior de las imágenes adquiridas. El prototipo desarrollado es modular, adaptable a cualquier microscopio y permite el trabajo cooperativo entre grupos para facilitar la incorporación de mejoras y extensiones y de ese modo facilitar la labor del microbiólogo.

1. Introducción

A primera vista, la adquisición de imágenes es una simple tarea de transformación del mundo real a un mundo digital. Sin embargo, la etapa de adquisición de imágenes es crucial para el éxito en el análisis del objeto de estudio, ya que se encarga de asegurar la calidad en las imágenes adquiridas para tareas subsecuentes de procesado. Esto es particularmente importante cuando se utilizan microscopios de fluorescencia, debido a que el nivel de luminosidad con el que se trabaja es escaso, lo que conlleva un aumento de ruido en las imágenes adquiridas[1].

El microscopio de flourescencia es una herramienta utilizada ampliamente en el estudio de las propiedas de los organismos orgánicos e inorgánicos. El microscopio aprovecha el fenómeno de la fluorescencia mediante el cual se pueden observar imágenes producto de la radiación electromagnética emitida por las moléculas que han sido absorbidas previamente como excitación[2].

En este tipo de estudios, el objeto de interés es etiquetado con una molécula llamada fluoróforo que absorbe energía de una longitud de onda específica y la emite en otra longitud de onda (de diferente color al de la luz absorbida) que depende del ambiente químico y la propia molécula.

El proceso de captura de las imágenes debe realizarse en un periodo de tiempo breve, ya que la excitación de las moléculas con fotones provoca una degradación. Este proceso de degradación en la capacidad de fluorescencia conocido como *photobleaching* puede prevenirse utilizando fluoróforos más robustos o minimizando la iluminación. Sin embargo, el *photobleaching* se puede aprovechar para estudiar el movimiento o difusión de las moléculas mediante técnicas de cuantificación conocidas como *Fluorescence Recovery After Photobleaching* (FRAP)[3].

Un factor crítico en la etapa de adquisición de imágenes es la obtención de un plano focal óptimo. Los actuales diseños de los microscopios son adecuados para obtener imágenes de organismos que pueden desplazarse rapidamente en un sólo plano focal. Además, la sensibilidad de los dispositivos de cargas acopladas (CCD) permiten altas tasas de muestreo. Sin embargo, existen ciertos organismos que se pueden desplazar a través de distintos planos focales, lo que representa una dificultad significativa[4].

Existen también dispositivos que permiten autoenfocar mediante hardware. Sin embargo, son relativamente lentos. Típicamente, toma al rededor de 10 milisegundos cambiar el plano focal. Como consecuencia, algunos eventos importantes no quedan capturados en las imágenes[4], [5]. Debido a esto, se han propuesto multiples algoritmos de autoenfoque, algunos métodos como los basados en wavelets utilizan varios planos focales para generar una sola imagen totalmente enfocada y que perceptualmente tiene mayor calidad visual[6]. Otros métodos realizan cálculo de variancias para estimar el grado de desenfoque en las imágenes. Puede encontrarse una revisión de los algoritmos de autoenfoque en [6], [7],[8] y [10].

En la siguiente sección presentamos el microscopio de

fluorescencia con el que se han realizado las pruebas y las modificaciones realizadas al hardware. Se muestra la herramienta de desarrollo que permite la automatización en la adquisición de datos y el posterior procesamiento de las imágenes adquiridas para la autodetección de micobacterias de tuberculosis (TB).

2. Automatización del microscopio

La automatización del microscopio puede dividirse en dos etapas. La primera etapa consiste en motorizar las partes móviles del microscopio para controlar el desplazamiento de las muestras en los ejes coordenados X-Y-Z. La adición de motores permite que el desplazamiento de la pletina sea más preciso.

La segunda etapa consiste en reemplazar el control manual de los motores por un software que controle las partes motorizadas del microscopio de forma remota.

2.1. Hardware

El equipo con el que contamos en el Instituto de Óptica es un microscopio de fluorescencia estandar de la marca MOTIC, modelo BA-400. Posee un sistema de objetivos de contraste de fase de 10X, 20X, 40X y 100X (para el estudio de la TB es suficiente el objetivo de 20X). El microscopio incorpora un sistema de iluminación Koehler que proporciona una mayor uniformidad en la iluminación y una lampara halógena de 6V@30W centrable, Figura 1a. El equipo se completa con una fuente de alimentación y lámpara de mercurio de 100W así como un filtro para auramina 460/550.

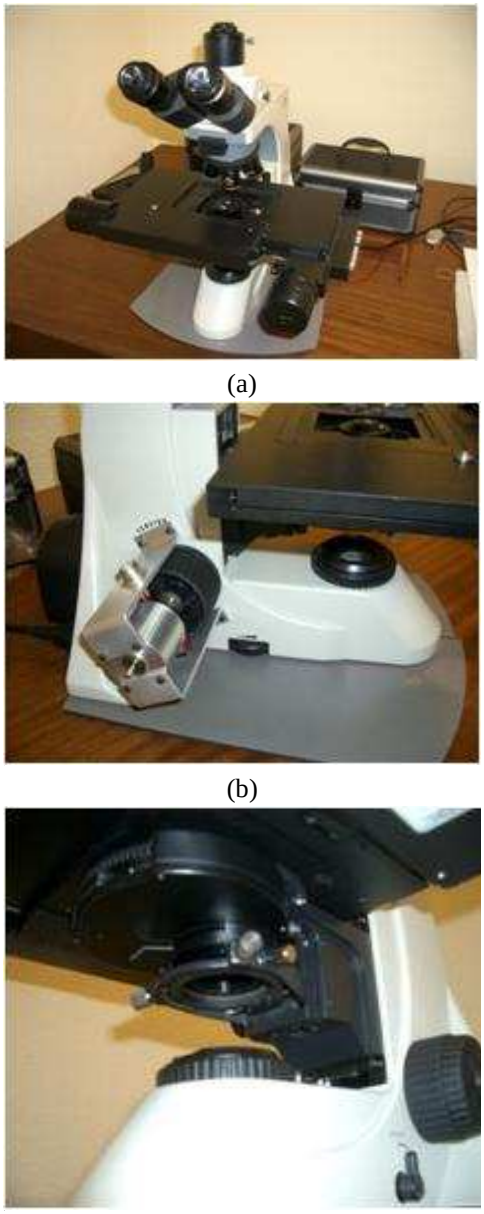
Las Figuras 1b y 1c muestran las modificaciones que se realizaron para agregar la etapa de motorización. La pletina motorizada es un modelo H101 de la marca PRIOR SCIENTIFIC y sus motores de paso permiten un desplazamiento independiente del eje Z con un incremento mínimo de 1 μmetro en los ejes X-Y y un incremento mínimo de 0.01 μm en el eje Z. La velocidad de desplazamiento máximo es de $60\frac{mm}{s}$. La etapa de motorización se controla a través el puerto RS232C (serial).

Para la captura de las imágenes se utilizó una cámara MOTICAM refrigerada de alta resolución MC-3000 de 3.3 Mpixeles con refrigeración Peltier y conexión mediante IEEE 1394 (Firewire).

2.2. Herramienta de desarrollo

Para la segunda parte de la automatización, se ha desarrollado una herramienta en código Java que está encargada de mover los motores de pasos, controlar la adquisición del flujo de video y proporciona herramientas para la etapa de postprocesado de las imágenes. El desarrollo del software está orientado hacia la construcción de "plugins" e implementa el *framework* Java Plugin (JPF)[9].

Un plugin es un componente estructurado que contribuye con código y recursos y define un punto de extensión de la aplicación base. Este enfoque permite a los desarrolladores construir aplicaciones modulares y facilmente extensibles, obteniendo un nivel de abstracción mayor. Otra forma de ver este enfoque es que la modularidad divide en varios componentes a una aplicación a través del uso de plugins. Esto significa que un plugin es una colección de clases y recursos que son administrados por un cargador de clases.



(a)

(b)

(c)

Figura 1. *(a) Vista de la pletina motorizada H101 colocada sobre el microscopio Motic BA-400(b) Motor de pasos para el movimiento en el eje de coordenadas Z (c) Vista inferior de la pletina y del colector del microscopio.*

En la Figura 2 se muestra el esquema de la herramienta mediante el uso de diagramas de bloques. El programa base, Microscopio Virtual (MV), utiliza al *Administrador de plugins* para registrar y publicar todos los plugins que se encuentren en la carpeta ..\plugins.

Al utilizar este enfoque, obtenemos las siguientes ventajas:

- Favorece la cooperación en el desarrollo del software.
- Los desarrolladores sólo necesitan concentrarse en el desarrollo de algoritmos de procesamiento de imágenes.

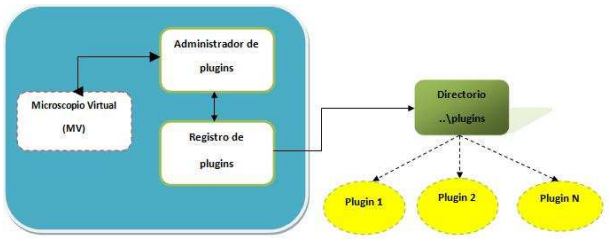


Figura 2. *Diagrama de bloques de la herramienta "Microscopio Virtual".*

- Inclusión de nuevos plugins a través de archivos Jar que se agregan al directorio ..\plugins.

La herramienta cuenta con un archivo 'template' que permite generar los plugins de forma sencilla, Figura 3. Con esto se asegura un comportamiento homogéneo de las extensiones del programa.

```
public class Autofocus extends Plugin implements Plugins {

    protected void doStart() throws Exception

    protected void doStop() throws Exception

    public JMenuItem getMenu()

    public String getName()
}
```

Figura 3. *Template para generar un plugin.*

En la Figura 4a se muestra una captura de pantalla de la herramienta de automatización con el módulo de control de movimiento del microscopio de fluorescencia. La Figura 4b muestra la interfaz de comunicación con el puerto serie (RS232), mientras que en la Figura 4c aparece el control virtual para mover los motores de pasos.

3. Algoritmos de autoenfoque

La tuberculosis y otras micobacteriosis son enfermedades serias que pueden controlarse mediante un diagnostico precoz. Una técnica comunmente empleada es el análisis de esputos. Sin embargo, su análisis se efectúa manualmente lo cual produce que sea una tarea rutinaria que consume mucho tiempo y que requiere personal altamente capacitado [11].

Las técnicas más sofisticadas de detección de micobacterias asumen que las imágenes están enfocadas o que el plano focal de la imagen es óptimo. Aquí radica la importancia de seleccionar algoritmos de autoenfoque eficientes. Los métodos de autoenfoque están basados en el análisis de su resolución espacial (o espectral). Cuando una imagen se encuentra desenfocada, su resolución espacial (o espectral) disminuye. La pérdida de resolución espacial se manifiesta en una pérdida del contenido de altas freciencias. De aquí que la mayoría de los algoritmos cuantifiquen el contenido de altas frecuencias en cada plano de la imagen para determinar un foco óptimo.

Con la variación de distancia en el eje Z entre el objetivo y la muestra, podemos obtener una pila de imágenes con planos focales distintos. En la primera versión de la herramienta de automatización hemos implementendo un algoritmo que aparece descrito en[8] y que nos permite encontrar el mejor plano focal en la pila de imágenes i_z mediante la ecuación (1).

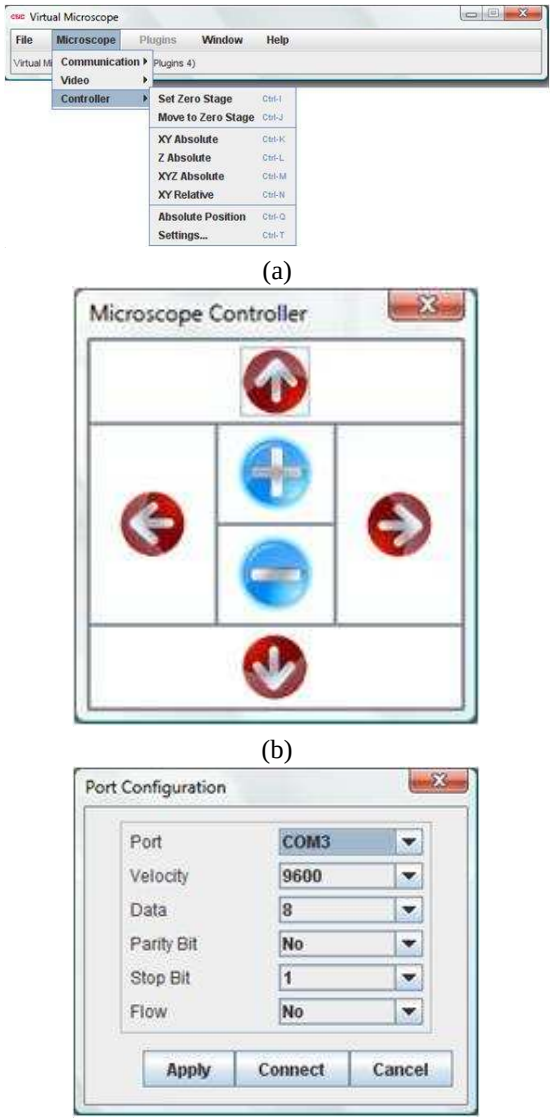


Figura 4. *(a) Captura de pantalla de la intefaz que controla al microscopio (b) Control virtual para mover los motores de pasos (c) Ventana de comunicación con el puerto serie*

$$F(z) = \frac{\sum_{x,y} \left[f(x,y) \otimes i_z(x,y) \right]^2}{\left[\sum_{x,y} i_z(x,y) \right]^2} \qquad (1)$$

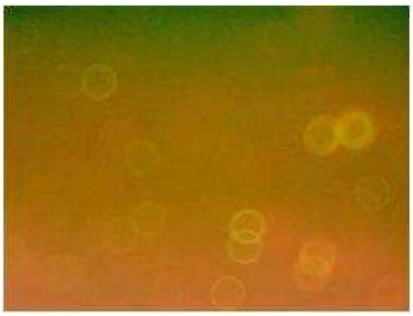
donde x, y son las coordenadas de la imagen, $f(x, y)$ es un filtro paso altas o paso banda (generalmente un filtro Laplaciano) y $\otimes$ es el operador de convolución.

Adicionalmente, para las imágenes positivas de TB, se implementó un algoritmo de autoenfoque que aparece en[8] y que se basa en la obtención del histograma de la imagen, Figura 5. Cuando la bacteria de la tuberculosis está mejor enfocada, ello se manifiesta en una mayor contribución en la parte superior del histograma (Figura 5d). Por ello la varianza de dicha parte del histograma puede ser utilizada como medida de autoenfoque. Sin embargo y con objeto

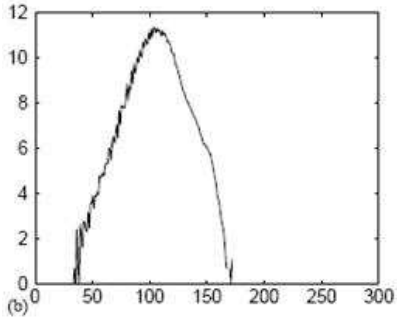
de poder realzar la importancia de los pequeños bacilos es preciso considerar el logaritmo del histograma:

$$M_{log} = \sum_{l} (l - E_{\log}\{l\})^2 \log(p_l) \qquad (2)$$

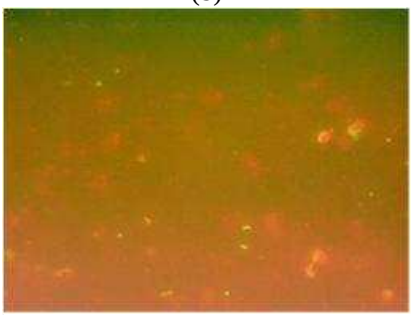
en donde p_l representa la probabilidad del nivel de intensidad l y $E_{\log}\{l\} = \sum_l l \log(p_l)$ representa el valor esperado del logaritmo del histograma.



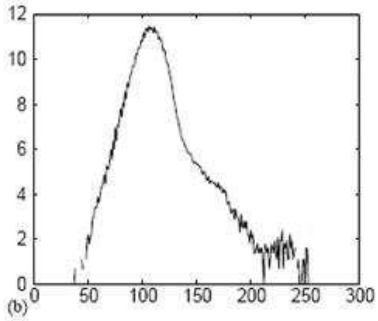
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 5. *(a) Imagen desenfocada de TB. (b) Histograma de TB desenfocada. (c) Imagen enfocada de TB. (d) Histograma de TB enfocada*

4. Conclusiones

En este trabajo se ha presentado una herramienta desarrollada en lenguaje Java basada en el framework JPF que permite la cooperación y expansión de librerías en forma modular. La herramienta automatiza la captura de imágenes del microscopio de fluorescencia e incorpora herramientas de autoenfoque que se utilizan para la autodetección de micobacterias de tuberculosis. Se han implementado varios algoritmos de autoenfoque si bien cabe indicar que es preciso realizar un estudio más exhaustivo de cual sería la mejor técnica de autoenfoque a utilizar en ausencia de bacilos (imágenes negativas) en donde la casi ausencia de información estructural dificulta enormemente el establecimiento de una métrica robusta de autoenfoque.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos TEC2007-67025/TCM y TEC2007-30709E.

Referencias

[1] Kozubek M. Image acquisition and its automation in fluorescence microscopy. In from cells to proteins: Imaging nature across dimensions. Springer, 2005. NATO Science Series, (ISBN 1-4020-3615-9).

[2] Boddeke FR, Schenkeveld VME, vanGeest LK, Young IT. Fluorescence lifetime determination for application in microscopy. *International Conference on Pattern Recognition*, vol 3, 1996, pp 854-5

[3] Braeckmans KB, Stubbe K, Remaut JD, De Smedt SC. Anomalous photobleaching in fluorescence recovery after photobleaching measurements due to excitation saturation: a case study for fluorescein. *J. Biomed. Opt.*, vol 11, sup 4, 2006

[4] Prabhat P, Ram S, Sally Ward E, Ober RJ. Simultaneous imaging of different focal planes in fluorescence microscopy for the study of cellular dynamics in three dimensions. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, vol 3, sup 4, 2004, pp 237-6

[5] Birer A, Ghohestani M, Cathignol D. Compact self focusing piezoelectric generator using electrically pre-stressed transducer for strong sound pulses in therapy. *IEEE Proceedings Ultrasonics Symposium*, vol 2, 2002, pp 1281-4

[6] Nava R, Escalante-Ramírez, B, Cristóbal G. A novel multifocus image fusion algorithm based on feature extraction and wavelets. *Proceedings of the SPIE*, vol 7000, 2008, pp 700028-10

[7] Russell MJ, Douglas TS. Evaluation of autofocus algorithms for tuberculosis microscopy. *International Conference of Engineering in Medicine and Biology Society*, 2007, pp 3489-3492

[8] Forero MG, Sroubek F, Cristóbal G. Identification of tuberculosis bacteria based on shape and color *Real-Time Imaging*, vol 10, 2004, pp 251-12

[9] Página del proyecto de código libre Java Plug-in Framework http://jpf.sourceforge.net/ (Consultada: Abril 2008).

[10] Shen F, Hodgson L, Hahn K. Digital autofocus methods for automated microscopy. *Methods in Enzymology*, vol 414, 2006, pp 620-13

[11] Forero, M.G., Cristóbal, G., Desco, M. Automatic identification of Mycobacterium tuberculosis by Gaussian mixture models. *J. of Microscopy*, vol 223, 2006, pp 120-32

Improved Virtual Porosimeter

E. Vergés Garcia[1], D. Ayala Vallespí[1]

[1]LSI, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain {everges,dolorsa}@lsi.upc.edu

Abstract

Recently, the term BioCAD has appeared to refer to the modeling of biological processes. This work focuses on the analysis of structural properties such as porosity of bioimplants for bone reconstruction. Specifically, we present a method that, using 3D microCT images, simulates the behavior of a porosimeter, i.e. an instrument to measure the porous structure of a sample. After segmentation, we perform an intrusion simulation using the distance map, topological skeleton and connected component labeling of the volume's porous region, which produces a result comparable to the real porosimeter experiment. This initial method has been modified to take advantage of the properties of the Extreme Vertices Model (EVM), which is a very compact form of volume representation with simple base operations. The output is the same yet the computation is faster.

1 Introduction

In recent years, the development of bioengineering has yield to the apparition of a new application field of Computer-Aided-Design, the BioCAD, aimed at the design of new models for biological structures and simulation methods for biological processes. One of the most active areas in bioengineering is the design of new bioactive materials for bone repair. They can be implanted into damaged bones, where they stimulate bone formation while providing mechanical support. The characterization of these bioimplants not only depends on the chemical composition of the bioimplant but also on its topological structure. Specifically, bone ingrown occurs through the cavities of the implants where blood can flow. Therefore, the analysis of the pores volume, their distribution and their interconnectivity is of paramount importance for the design of biomaterials.

1.1 Biomaterial characterization

In the two-phase studied biomaterial, the void or porous phase is organized in a network of interconnected cavities, or *pores*, through narrows, or *throats*. Parameters like total or effective porosity, tortuosity, specific surface area, connectivity, fluid flow permeability, histogram of pore sizes, and others, help to characterize its structure (see [1]). The objective in this work is to mimic the behaviour of the lab device used to measure the porosity by means of computer simulation from a stack of μCT scanned images of the same biomaterial sample.

1.2 Mercury porosimetry

The physical device used to measure the porosity of a sample is the porosimeter. The intrusion of a non-wetting fluid like mercury is based on the capillarity law governing liquid penetration into small pores. There is a relationship between applied external pressure and minimum entry diameter reachable at this pressure, which is expressed by the Washburn equation [2]:

$$D = \frac{-(4WC\gamma cos\phi)}{P}$$

where D is the pore diameter in μm, WC is the Washburn constant ($0.145038 \frac{\mu m/cm}{dynes/(cm^2 psi)}$), γ is the surface tension (default is 385 $dyne/cm$), ϕ is the contact angle (default is 130°), and P is pressure in psi (pounds per square inch). Informally, the porosimeter applies increasing pressures to a sample, and measures the volume of liquid that has been successfully injected. From the equation and the measured volumes it obtains an equivalence with cylindrical pores of the given diameters. As the pressure increases, the fluid can flow across smaller throats, filling the cavities behind them.

2 Related work

Several models and methods have been published to represent and compute both the porous and solid phase of a sample. There is the approach used mainly in bone anatomy that computes the rod/plate model [3] [4]. The pore space has also been analyzed and the porosity can be computed by simple voxel counting [5] or by devising graph based models that allow to obtain much more information. Models that simulate a porosimeter are cylinder networks [6] while there are other approaches that construct a graph of nodes representing pores which are basically unions of spheres [1] [7] [8]. Most of these approaches are based on the digital skeleton of the object, that can be computed with a thinning strategy or from a distance map (DM) [9].

3 Data preparation

The input required for the presented method is a segmented voxel model, with different labels assigned for the *exterior*, *solid* and *porous* regions. The segmentation process is outside the scope of this work and depends heavily on the images of the sample material, but usually with sharp and noiseless images it can consist simply on region of in-

terest (ROI) clipping followed by threshold binarization. See Figure 2 for an example of segmentation.

Given the segmented voxel model, some manipulations must be performed before the actual porosimeter simulation begins:

1. With a custom flooding algorithm, the *porous* region is further separated between *porous-connected* and *porous-isolated*. The former denotes those cavities connected to the exterior, where the fluid can flow inside them, and the latter identifies the isolated bubbles stuck inside the material mesh and therefore unreachable from the exterior. Obviously, only *porous-connected* regions will be processed by the porosimeter simulation.
2. The *porous-connected* region is partitioned using a connected component labelling (CCL) process [10]. The corresponding submodels can be analysed separately.
3. The distance map for each *porous-connected* component is computed using an algorithm based in [11] and using the chessboard distance. The motivation to use this distance is explained later.
4. Finally, the skeleton of the porous-connected region is computed using the improved version of the skeletonization algorithm presented in [12]. The generated skeleton is connected, homomorphic (with the same topology as the input object), centered and thin. The skeleton's connectivity is a necessary feature for a correct behaviour for the simulation phase.

Finally, using the filtered and segmented input voxel model, its distance map, its CCL and its skeleton, the simulation can begin.

4 Simulation: initial method

The first version, voxel-based and naive, simulates the principles of the real porosimeter. Figure 3 illustrates it using a 2D image as an example. The simulation proceeds along the voxels of the skeleton, which we call *seed* voxels, starting from *seed* voxels connected to the exterior, which will be called *entry points*. For each voxel we know the radius of the minimal sphere (the distance map corresponding value), which in turn is related to the entry pressure by means of the Washburn equation.

The base method proceeds as follows, given a list of applied increasing pressures (which fixes $MinEntryRadius$):

1. Selects the *seed* voxels that are *entry points* or *terminal points* of previous iterations, and have $radius >= MinEntryRadius$.
2. For each of these selected *seeds*, rasterize a sphere centered on it and with its related radius and label all of its reachable voxels with the identifier of the current pressure iteration with the rule $NewLabel = Minimum(OldLabel, CurrentLabel)$.
3. For each *seed* voxel, not yet visited, of the 26-neighbourhood (sharing a vertex, edge or face) of the current *seed*, test its equivalent radius. If can be reached with this current pressure, add it to the current selected list for being processed now. If its radius is too small, it is labelled as a *terminal point* and will be processed in the following iterations.
4. The process is repeated until all *porous-connected* voxels are visited.

The output of this algorithm will be a voxel model of the same size than the input one, but with all *pore-connected* voxels labelled with the index of the iteration that has reached them (see Figure 3-j). From this voxel model, the volume filled by each iteration can be added up by simple voxel counting or by computing a triangle mesh with Marching Cubes [13] and then integrating its enclosed volume. Additionally, a pore graph can be generated from this output. If the connected components for each iteration of the output voxel model is computed, we can consider as a node (a pore) each of these connected components. Its volume and size will be defined by these connected voxels. The edges of the graph, representing the connectivity among pores, can be easily computed from the output model: An edge will be created between nodes A and B if there is at least one voxel of A and one from B that are 26-neighbours. Using this pore graph, other parameters can be computed, such as fluid flow permeability or pore interconnectivity. Additionally, we can use this pore graph to compare or validate the pore graph created using other methods, such as in [8].

The bottleneck of this initial approach is the rasterization of spheres, which revisits already labelled voxels. This process gets worse with larger or smoother input models which generate large and highly overlapping spheres. With small datasets this inconvenient is dwarf by the cost of other steps of the pipeline, but it grows to be unmanageable with medium to large datasets (from 512^3 upwards).

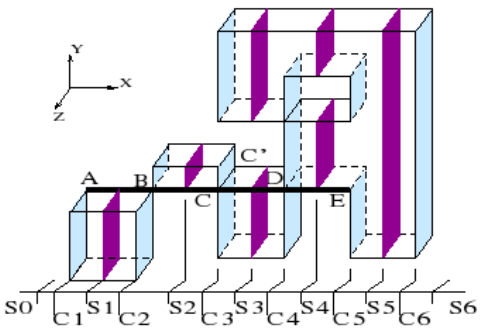


Figure 1. *Example of EVM encoding.*

5 New EVM-based version

The Extreme Vertices Model (EVM) [14] is a representation model for orthogonal 3D/2D/1D pseudo-polyhedrons that is very memory compact, as it only mantains an ordered list with a subset of the original vertices. Operations with EVM objects usually perform a traversal of these vertices which are clustered according to the last coordinate in *cuts*, C_i. From them, *sections* are obtained, using the xor ($\otimes$) operation, as $S_i = S_{(i-1)} \otimes C_i$ where $S_0 = \emptyset$

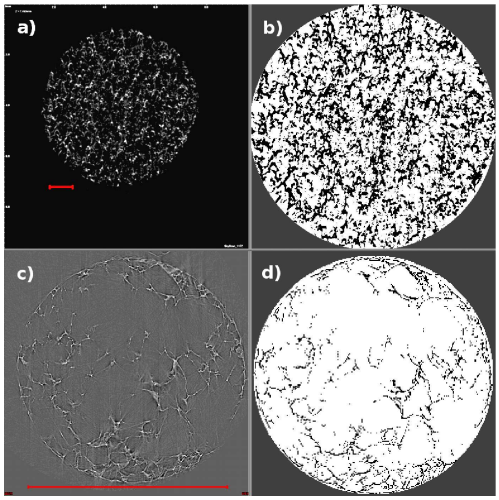


Figure 2. *Example of input real samples, red line equals to 1 mm.*

(see Figure 1). Cuts can also be obtained from sections as $C_i = S_{(i-1)} \otimes S_i$. Moreover, some operations like Boolean operations, are specially efficient with the EVM. In the new implementation, the voxel model has been converted to EVM and EVM operations have been extensively used replacing most voxel-based operations.

The new simulation process is implemented as follows: The skeleton of the initial voxel model, with its voxels (*seeds*) labelled according to their radius, is partitioned using the mentioned CCL method. We call a *blob* each of these resulting groups of contiguous *seeds*, all with the same radius. After that, an auxiliary graph is computed, where the nodes are *blobs* and the edges mark the neighbourhood between nodes.

After this, step 2 of the initial method is replaced with the following approach which relies on the fact that, as we are using the chamfer chessboard distance, each *seed* raster sphere is actually a cube, where $edge = diameter$. This new approach consists on converting each *blob* to an EVM object and then applying a dilate operation, in such a way that all *seeds* of the *blob* are rasterized at the same time. Now we know, for each *blob*, its reachable voxel region (that we call *expanded blob*).

Step 3 of the initial method also changes to take advantage of this auxiliary graph. At this point of the process, we know which *expanded blobs* can be reached with the given pressure (as we flood following the neighbouring edges of the graph), so we need to join them. To do that, we are using a variant of the EVM union operation, allowing to perform n-ary Boolean operations at the same time, thus needing only one traversal to perform the union of several *expanded blobs*. Additionally, a hint has been implemented, based on the fact that some of these *expanded blobs* can be disjoint and, in this case, the union equals to an append operation (the faster operation between EVMs). Therefore, we first pair those *expanded blobs* whose axis-oriented bounding boxes are most distant (picking the nearest and the farthest to the origin) and then append them if they are disjoint, or apply a traditional Boolean union otherwise. We repeat this pair-joining process until the number of successful appends is below a fixed threshold, then a final n-ary union joins the resulting fragments to form the final reachable volume corresponding to the given pressure (*superblob*).

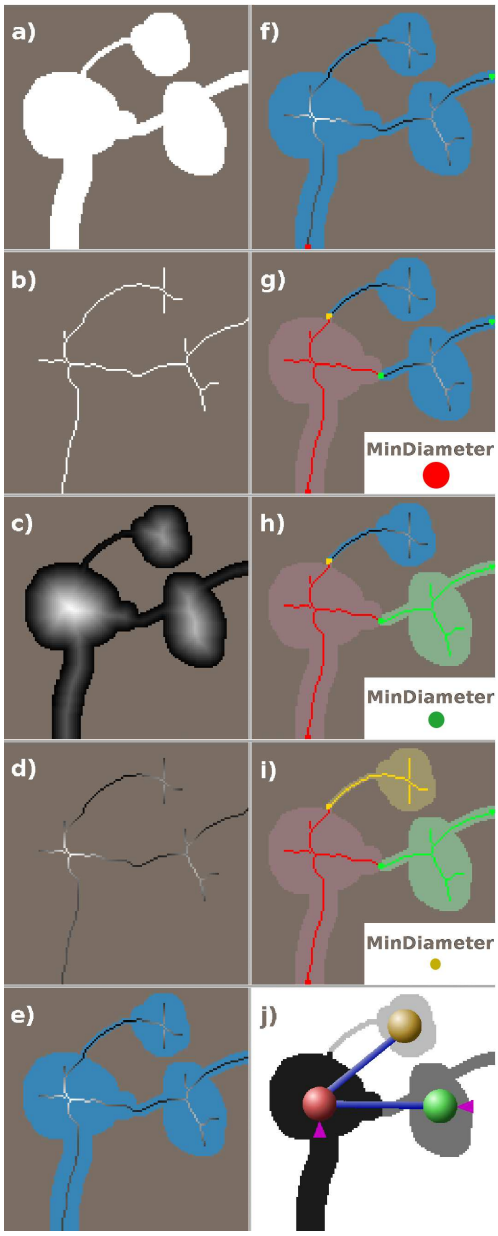


Figure 3. *Virtual porosimetry 2D example. a) Input data, with* porous *voxels in white,* solid *in dark. b) Skeleton. c) Distance map. d) Medial axis (labelled skeleton). e) [a] plus [d]. f) From [e], two* seed entry points *are detected. g) For a given diameter (red),* porus *voxels, starting from the entry points and proceding along the skeleton, are labelled while the* seed *radius value is large enough. h) This flooding is repeated with the next smaller diameter (green). Now the* entry points *are a subset of the* terminal points *of the previous iteration plus remaining* entry points*. i) The remaining voxels are visited with the smallest diameter (yellow). j) Resulting graph.*

Finally, we apply the *EVMToVoxelModel* conversion operation to each *superblob* to label their voxels with the current pressure.

6 Experimental Results

The presented improved algorithm produces the same results than the base method. However, depending on the topology of the input data, the time needed for completion varies. On some datasets the new method is orders of magnitude faster than the old one, on others it is slower. As a rule o thumb, if the input sample has big, overlapping sphere-like pores, the new method is better. If the input sample is composed of small, tortuous interconnected filaments, then the older method should be chosen. The explanation for this observed phenomenon is the following: the new method's graph's complexity depends on the number of *blobs*, and worm-like pores produces many of them; on the other side, the old method's sphere rasterization gets slower as size increases, as many voxels are visited many times. To show this effect, two extreme $phantom$ (synthetic test) datasets (*spheres* and *noise*) have been created. Figure 4 shows their resulting computation times for the classic and EVM method.

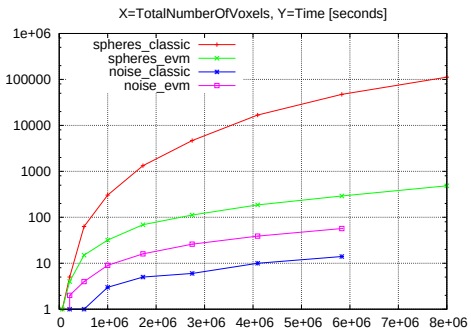


Figure 4. *Comparison between the old method (classic) and the newer one (EVM), using two different input test datasets, random spheres and random noise.*

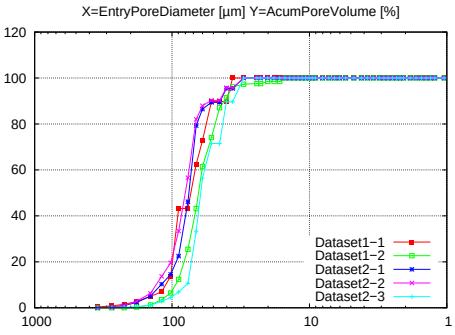


Figure 5. *Accumulated pore histograms of the five datasets.*

The presented method has also been used to analyze two samples of Poly-95%LL,5%DL-lactic acid (PLA) biomaterial. From the first sample, at 1280x1280x987 with 7.56 μm, we have obtained datasets 1-1 (512x512x131) and 1-2 (1024x1024x100). From the second sample, at 1016x1016x850 with 7.91 μm, we have obtained datasets 2-1 (508x508x95), 2-2 (508x508x80) and 2-3 (508x508x81). See Figure 5 for the corresponding accumulated pore histograms.

7 Conclusions and future work

We have presented a new method to simulate the measurements of a porosimeter onto a BioCAD voxel model of a CT scanned bioimplant. Our method consists of iteratively flooding the empty region inside the bioimplant through increasing intrusion radii. The generated labelled voxel model and pore interconnectivity graph can be visualized or a pore size histogram can be extracted. As a future work, we are aiming to replace the remaining voxel-based operation to a pure EVM-based simulation pipeline. Moreover, we are developing new methods to compute other structural parameters such as connectivity or fluid flow permeability.

Acknowledgments

This work has been partially funded by the project MAT2005-07244-C03-03 and the project 02-1/07 of the Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC).

References

[1] T. Van Cleynenbreugel. Porous scaffolds for the replacement of large bone defects. A biomechanical design study, PhD thesis, Katholieke Universiteit Leuven, 2005.

[2] Micromeritics Autopore 9500 Series Operator's manual, Part No. 950-42801-01.

[3] M. Stauber and R. Müller. Volumetric spatial decomposition of trabecular bone into rods and plates: A new method for local bone morphometry, *Bone*, 38(4):475 – 484, 2006.

[4] F. Peyrin, Z. Peter, A. Larrue, A. Bonnassie and D. Attali. Local geometrical analysis of 3D porous network based on medial axis: applications to bone micro-architecture microtomography images, *Image Analysis and Steleology*, 26(3):179–185, 2007.

[5] H. Tuan and D. Hutmacher. Application of micro CT and computation modeling in bone tissue engineering, *Computer-Aided Design*, 37(11):1151–1161, 2005.

[6] J. Delerue, S. Lomov, R. Parnas, I. Verpoest, and M. Wevers. Pore network modeling of permeability for textile reinforcements, *Polymer Composites*, 24(3):244 – 357, 2003.

[7] E. Vergés, D. Ayala, S. Grau and D. Tost. 3D Reconstruction of Bone Implants Porous Space, *Proc. of CASEIB*, 2007.

[8] E. Vergés, D. Ayala, S. Grau and D. Tost. 3D reconstruction and quantification of porous structures, *Computer and Graphics*, in press, 2008.

[9] M. W. Jones, J. A. Bærentzen, M. Sramek. 3D Distance Fields: A Survey of Techniques and Applications, *IEEE Visualization & Computer Graphics*, 12(4):581–599, 2006.

[10] S. Grau, D. Ayala, D. Tost, N. Miño, F. Muñoz, and A. González. In-silice evaluation of bone implants, *XV Congreso Español de Informática Gráfica CEIG05*, pages 245-248, 2005.

[11] Nikhil Gagvani and Deborah Silver. Parameter-controlled volume thinning, *Graphical models and Image Processing*, 61(3):149–164, May 1999.

[12] D. Ayala, E. Vergara and E. Vergés. Improved skeleton computation of an encoded volume, *Proc. of Eurographics*, pages 33 – 36, 2007.

[13] W. Lorensen, H. Cline. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm, *ACM Computer Graphics*, 21(4):163 – 169, July 1987.

[14] A. Aguilera. Orthogonal Polyhedra: Study and Application, PhD thesis, LSI-Universitat Politécnica de Catalunya, 1998.

Inferencia de velocidades 2-D por ecografía Doppler

<D>. Rodríguez Pérez[1], <J>. Bermejo Thomas[2], <J.J>. Vaquero[3], <J.C>. Antoranz Callejo[1]

[1]Dep. Física Matemática y de Fluidos, UNED, Madrid, España{daniel,jcantoranz}@dfmf.uned.es
[2]Cardiología no Invasiva, H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid, España{javbermejo}@jet.es
[3]LIM, HGU Gregorio Marañón, Madrid, España{juanjo}@mce.hggm.es

Resumen

Se presenta un método para inferir el campo completo bidimensional de velocidades a partir de la información radial proporcionada por un ecógrafo Doppler trabajando en modo 2-D color. El método propuesto es de aplicación cuando el flujo es aproximadamente bidimensional. Exhibe buenas propiedades analíticas y buen comportamiento en presencia de ruido (una característica de la técnica ecográfica) y sin filtrado previo. El método se ha validado in silico, *a partir de un modelo de ecógrafo Doppler, proponiéndose también un método de validación* in vitro.

1. Introducción

Recientemente, se ha renovado el interés por la fisiología del bombeo cardíaco [1] y el estudio de la importancia de los distintos patrones de flujo que se establecen en las diferentes cavidades [2, 3, 4] a lo largo del ciclo cardiaco. El objetivo de estos estudios es determinar la relación entre los comportamientos del flujo y la función cardíaca, esto es, determinar cuál es causa y cuál efecto o signo de las patologías.

También recientemente, se han desarrollado y aplicado en cardiología métodos no invasivos de medidas de diferencias de presión intracavitarias basados en la ecografía Doppler en modo-M color [5, 6]. Esta modalidad de imagen proporciona una medida aproximada de las velocidades de alejamiento o acercamiento del flujo de sangre hacia el transductor, lo que usualmente se representa con colores azules (en el primer caso) o rojos (en el segundo) más o menos vivos en función de la magnitud de la velocidad, razón por la que se conoce como Doppler color. A partir de las velocidades es posible obtener diferencias de presión y deducir de ellas índices de función cardiaca vía la resolución de la ecuación de Euler [1, 7, 8]. Existe, sin embargo, una fuerte limitación: en muchos pacientes la mala ventana impide una buena alineación de la línea del modo-M (unidimensional) con la dirección preferente de eyección, de manera que forman un ángulo excesivo y la aproximación unidimensional no es aplicable.

La extensión al estudio de flujos no unidireccionales no es inmediata. Anteriormente han sido propuestas técnicas de ecografía Doppler vectorial basadas en triangulación, usando dos transductores [9], o en difracción, usando un array [10]. De este modo, se pueden calcular las dos componentes de la velocidad, en un plano de interrogación, independientemente de la orientación particular de los transductures. Sin embargo, este sistema no ha sido trasladado a la clínica, probablemente por los problemas derivados de la interferencia entre los haces, o del registro de imágenes no anatómicas y por el coste añadido de sincronización de los emisores-receptores.

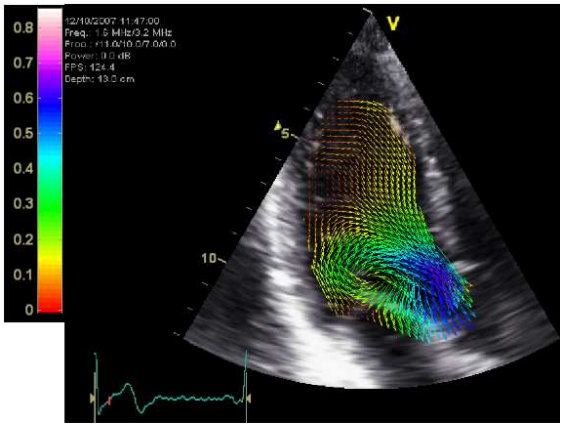


Figura 1. *Campo de velocidades en el ventrículo izquierdo al inicio de la sístole, reconstruido a partir del campo de velocidades Doppler-color (reproducido de [11]).*

Recientemente se ha propuesto un método de reconstrucción del campo de velocidades para un flujo, supuesto básicamente bidimensional, basado en la solución de la ecuación de continuidad bidimensional en coordenadas radiales [11]

$$\partial_r v_r + v_r/r + \partial_\phi v_\phi/r = 0$$

En la figura 1 se presenta uno de los resultados obtenidos con este método. Es evidente su interés para el estudio de fenómenos como los torbellinos formados alrededor de las válvulas aurículo-ventriculares.

Una de las principales contribuciones de [11] consiste en el tratamiento de las condiciones de contorno en las paredes, donde la componente normal de la velocidad debe ser igual a la de la pared (en este orden de aproximación). Ello se debe a que la ecuación de continuidad es de primer orden en las derivadas espaciales, por lo que no es posible imponer dichas condiciones sobre la totalidad de un contorno cerrado (ello, requeriría derivadas de segundo orden

o superior en las coordenadas espaciales). La solución, por lo tanto, como la ecuación, es sólo aproximada, aunque no es posible determinar cuantitativamente hasta qué punto.

Objetivos

El objetivo del presente trabajo es introducir un método numérico de estimación del campo de velocidades a partir de imágenes Doppler 2-D color, que sea consistente con las condiciones de contorno en las paredes de la cavidad.

2. Métodos

La ecuación de continuidad en coordenadas cartesianas, bajo la hipótesis de flujo homogéneo en la dirección z, se puede reducir a

$$\partial_x v_x + \partial_y v_y = 0$$

Esta expresión es independiente del tiempo y, por lo tanto, válida para cualquier instante, por ejemplo, en cada fotograma de una ecocardiografía Doppler.

Matemáticamente, la medida (ideal, sin ruido ni efectos de *aliasing*) proporcionada por un ecógrafo Doppler situado en el origen de coordenadas es la proyección

$$V_r = \frac{1}{r}(\mathbf{r} \cdot \mathbf{v})$$

donde el vector $\mathbf{r}$ representa la posición del punto de medida, relativa al transductor.

Bajo la hipótesis de bidimensionalidad del flujo, las dos ecuaciones anteriores equivalen a

$$\int_\Omega \left[(\partial_x v_x + \partial_y v_y)^2 + \alpha \left(\frac{1}{r}(\mathbf{r} \cdot \mathbf{v}) - V_r \right)^2 \right] dxdy = 0$$

donde α es cualquier número positivo y el dominio de integración Ω corresponde a la parte del plano de interrogación interior a la cavidad.

Cuando la hipótesis de bidimensionalidad es sólo aproximada, la integral anterior es ligeramente diferente de cero. Llamaremos a esta integral función de error de bidimensionalidad, $F_\alpha(\mathbf{v}, \nabla\mathbf{v})$. Entonces, podemos buscar el mínimo de dicha función usando las ecuaciones de Euler-Lagrange, siendo α el multiplicador de Lagrange en el problema de optimización. Esto proporciona el sistema de ecuaciones en derivadas parciales

$$\partial_{xx} v_x = -\partial_{xy} v_y + \alpha(\mathbf{r} \cdot \mathbf{v}/r - V_r)(x/r)$$

$$\partial_{yy} v_y = -\partial_{xy} v_x + \alpha(\mathbf{r} \cdot \mathbf{v}/r - V_r)(y/r)$$

Este sistema de ecuaciones se cierra mediante la condición de velocidad normal del fluido en el contorno (según la dirección $\hat{\mathbf{n}}$) igual a U_n, la velocidad normal de la pared:

$$\mathbf{v} \cdot \hat{\mathbf{n}} = U_n$$

El problema se resuelve sobre una malla cartesiana que simplifica las ecuaciones y permite trabajar en el espacio de la imagen, sin conversiones entre representaciones ni interpolaciones. Como contrapartida, la formulación en una malla uniforme ignora los errores que afectan a las velocidades Doppler en función de la distancia del píxel al transductor, así como el tamaño efectivo de los píxeles cerca y lejos de éste [12].

El sistema de ecuaciones discretizado es resoluble por un método de Gauss-Seidel para los valores de α utilizados ($0 < \alpha < 4$; para valores superiores a 4, el método numérico diverge). La condición de parada del método en la iteración n se establece de forma que el resíduo a dicha iteración sea inferior a 10^{-4} veces el valor en la iteración 1. La condición inicial para las velocidades consiste en suponer que la velocidad en la dirección angular es cero.

Datos sintéticos

Para comprobar la aplicabilidad y robustez del método, se simularon imágenes análogas a las de ecografía Doppler. Estas imágenes corresponden a un flujo de divergencia idénticamente nula obtenido a partir de la función de corriente

$$\psi = \frac{A}{1 + \frac{1}{\Delta R^2}[(x - X_1)^2 + (y - Y_1)^2]}$$

El flujo se calcula como

$$v_x = \frac{\partial \psi}{\partial y},\ v_y = -\frac{\partial \psi}{\partial x}$$

Por ejemplo, en una imagen de 100px $\times$ 100px, se tomaron $A = 10$, $X_1 = 50$px, $Y_1 = 50$px y $\Delta R = 14$; esto proporciona velocidades entre 0 y $0{,}5$, aproximadamente.

El origen de coordenadas lo situamos en el vértice superior izquierdo de la imagen y consideramos valores positivos de las coordenadas hacia abajo y a la derecha. El valor en cada píxel de la imagen se tomó proporcional al valor de la componente radial

$$V_r = \frac{(x - X_0)v_x + (y - Y_0)v_y}{\sqrt{(x - X_0)^2 + (y - Y_0)^2}}$$

según el esquema que se muestra en la figura 2. Aquí $(X_0,\ Y_0)$ representan las coordenadas del transductor, que se halla fuera de la imagen ($X_0 = 50$px, $Y_0 = -10$px).

En una segunda fase, se corrompieron las imágenes añadiendo un ruido multiplicativo uniforme que proporciona una SNR de la imagen en torno a los 20 dB. Además, se cortaron a cero aquellas velocidades cuyo valor absoluto de V_r resultó inferior a $0{,}01$ en las unidades arbitrarias del problema (el valor máximo de V_r es de $0{,}45$).

El método de obtención de las imágenes sintéticas es, por lo tanto, muy diferente del propuesto en [12].

3. Resultados y discusión

La figura 3 muestra los resultados de aplicar el método variacional a la simulación anterior, tanto en el caso ideal sin ruido, como en el caso al que se ha añadido éste.

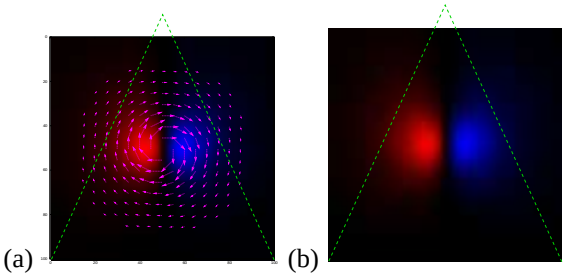


Figura 2. *Imágenes sintéticas de ecografía Doppler: (a) sin ruido añadido ni corte, sobre la imagen de vectores de velocidad; (b) con ruido multiplicativo y corte por módulo. Las líneas verdes superpuestas indican la forma del haz y la posición del transductor (en el vértice superior, fuera de la imagen).*

En las gráficas a y b, se muestran en rojo los campos velocidades bidimensionales reconstruidos por el algoritmo anterior. Las flechas verdes representan el campo de velocidades original, para comparar. Como se puede ver, el error cometido es pequeño respecto a la magnitud de V_r (que es la que se puede leer directamente del ecógrafo, y se toma como representativa). De hecho, apenas hay diferencia apreciable entre el campo reconstruido en el caso con ruido y en el caso sin éste.

En las subfiguras c y d, se muestran el campo de divergencia, $\nabla \cdot \mathbf{v}$ (como una superficie azul para el caso sin ruido y como una nube de puntos rojos para el caso con ruido), y el campo de presiones, p, estimadas a partir de las dos reconstrucciones. La presión se ha calculado resolviendo la ecuación

$$\nabla^2 p = -\partial_t(\nabla\cdot\mathbf{v}) - [(\partial_x v_x)^2 + 2\partial_x v_y \partial_y v_x + (\partial_y v_y)^2] - \mathbf{v}\cdot\nabla(\nabla\cdot\mathbf{v})$$

Ésta no es más que la divergencia de la ecuación de Euler (en unidades adecuadas), donde se han despreciado los términos con derivadas en z.

La divergencia es, en ambos casos, menor o del orden de 10^{-3} px^{-1} (en las unidades arbitrarias de la simulación) esto es, menor o del orden de $V_{r,\mathrm{máx}}/100$ px. Este valor de la divergencia sirve, con nuestros datos sintéticos, para estimar el error cometido en la reconstrucción, conociendo que la divergencia teórica debería ser cero (por construcción). Los orígenes de este valor de la divergencia son dos: por un lado, las condiciones de contorno de $\mathbf{v}$, no siempre son compatibles con la condición de divergencia nula en el interior del dominio plano. Por otro lado, el ruido (sobre todo el correlacionado, como el de *speckle*) induce sesgos locales que hacen que la divergencia fluctúe; esto se aprecia claramente en la dispersión de los puntos rojos en la gráfica (c).

El campo de presiones (desplazado para que la mínima presión, que se alcanza en el centro del torbellino, sea siempre cero) sigue en ambos casos la misma forma, aunque tiene distinta magnitud. Esto se debe al efecto del ruido multiplicativo, que cambia efectivamente la magnitud media de las velocidades: al ser menor el rango de éstas, reduce también el rango de presiones. A pesar de este artefacto en la escala de p, se puede decir que el campo de presiones derivado de uno y otro conjuntos de datos, es prácticamente equivalente.

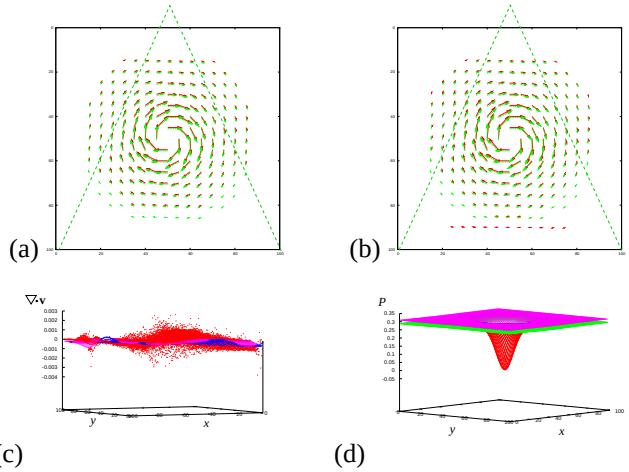


Figura 3. *Reconstrucción de velocidades: (a) datos sin ruido, (b) datos con ruido. (c) Cálculo de la divergencia del campo reconstruido sin ruido (superficie en azul) y con ruido (nube de puntos en rojo). (d) Cálculo de la presión a partir del campo sin ruido (superficie azul y magenta) y con ruido (superficie verde y roja).*

El método presentado en este trabajo tiene claras ventajas en cuanto a su formulación y consistencia matemáticas: es robusto frente al ruido y consistente con las condiciones de contorno impuestas por la física del problema. Sin embargo, en la práctica clínica, requeriría los mismos ajustes heurísticos y calibraciones que cualquier otro método de medida indirecta. Un caso claro lo proporciona el parámetro α (de "suavizado", que hemos tomado igual a $1/2$ en los ejemplos); otro ajuste, será el rescalado de las presiones, que dependerá del modelo de ruido del ecógrafo (igual que, en nuestras simulaciones, depende de la amplitud del ruido –aditivo o multiplicativo– empleado); también sería necesaria una buena segmentación temporal de las paredes de la cavidad, para poder imponer sobre ellas las condiciones de contorno adecuadas.

Para validar y calibrar este método numérico, se propone un experimento *in vitro* análogo al realizado para validar la técnica de Doppler tisular en [13] o en [14] para el Doppler vectorial. En dicho experimento, se establecería un flujo rotatorio axisimétrico en un recipiente, del tipo de un flujo de Taylor; la distribución de este flujo se conoce teóricamente. Mediante un acoplamiento adecuado (tanto acústico como geométrico, para disponer de "ventana" suficiente), se adquiriría una secuencia de ecografía Doppler-color 2-D del interior del recipiente, que incluyera las paredes del mismo; sobre éstas, se impondrán luego las condiciones de contorno.

4. Conclusiones

En este trabajo se ha presentado un método variacional para la recuperación del campo 2-D de velocidades a partir de imágenes de ecografía Doppler. El método está matemáticamente mejor condicionado que otros y, además, permite hacer reconstrucciones muy aproximadas aun en presencia de ruido (una característica de la técnica ecográfica), sin filtrado previo. A partir del campo de velocidades obtenido, que posee interés por sí mismo, ya que está relacionado con la fisiopatología del corazón, es posible tam-

bién calcular otras magnitudes derivadas como el campo de presiones, más comúnmente tratadas en entornos clínicos. Además, la interpretación del método, en el sentido de los mínimos cuadrados, permite contrastar las hipótesis o estimar el error cometido, algo que no es tan evidente en otros métodos que buscan una solución exacta a partir de datos, por su propia naturaleza, inciertos.

Desde el punto de vista de la aplicación, este método de postprocesado *offline* puede competir con técnicas como la RMN que, si bien permite la determinación de velocidades en tres dimensiones (*phase contrast*), requiere adquisiciones de datos prolongadas (y en apnea), además de proporcionar resoluciones espaciales y temporales menores que la ecografía Doppler.

Los autores consideran que métodos de postprocesado como éste, basados en principios variacionales, que son robustos por naturaleza, optimizando funciones objetivo adecuadas, basadas en los modelos físicos subyacentes, pueden representar un gran avance en la inferencia e interpretación clínica de los resultados de medida por imagen.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido parcialmente financiada por el FIS, a través del proyecto número PI071100.

Referencias

[1] C. Cortina, J. Bermejo, R. Yotti, M. M. Desco, D. Rodriguez- Perez, J. C. Antoranz, J. L. Rojo-Alvarez, D. Garcia, M. A. Garcia- Fernandez, and F. Fernandez-Aviles, “Noninvasive assessment of the right ventricular filling pressure gradient”. Circulation (2007); 116:1015-1023.

[2] F. Domenichini, G. Pedrizetti, and B. Baccani. “Three-dimensional filling flow into a model left ventricle”. J. Fluid Mech. (2005); 539:179-198.

[3] F. Domenechini, G. Querzoli, A. Cenedese, G. Pedrizetti. “Combined experimental and numerical analysis of the flow structure into the left ventricle”. Journal of Biomechanics (2007); 40:1988-1994.

[4] P. P. Sengupta, B. K. Khandheria, J. Korinek, A. Jahangir, S. Yoshifuku, I. Milosevic, M. Belohlavek. “Left Ventricular Isovolumic Flow Sequence During Sinus and Paced Rhythms”. Journal of the American College of Cardiology (2007); 49(8):899-908

[5] J. Bermejo, J. C. Antoranz, R. Yotti, M. Moreno, and M. A. Garcia-Fernandez. “Spatio-temporal mapping of intracardiac pressure gradients. A solution to Euler’s equation from digital postprocessing of color Doppler M-mode echocardiograms”. Ultrasound in Medicine and Biology (2001); 27:621-630.

[6] R. Yotti, J. Bermejo, J. C. Antoranz, J. L. Rojo-Alvarez, C. Allue, J. Silva, M. M. Desco, M. Moreno, and M. A. Garcia-Fernandez. “Noninvasive assessment of ejection intraventricular pressure gradients”. Journal of American College of Cardiology (2004); 43:1654-1662.

[7] Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, Desco MM, Cortina C, Rojo-Alvarez JL, Allue C, Martin L, Moreno M, Serrano JA, Munoz R, Garcia-Fernandez MA. “A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy”. Circulation (2005); 112:2921-2929.

[8] Yotti R, Bermejo J, Desco MM, Antoranz JC, Rojo-Alvarez JL, Cortina C, Allue C, Rodriguez-Abella H, Moreno M, Garcia-Fernandez MA. “Doppler-derived ejection intraventricular pressure gradients provide a reliable assessment of left ventricular systolic chamber function”. Circulation (2005);112:1771-1779.

[9] B. Dunmire, K. W. Beacha, K-H Labsb, M. Pletta and D. E. Strandness Jr. “Cross-beam vector Doppler ultrasound for angle-independent velocity measurements”. Ultrasound in Medicine & Biology (2000); 26(8):1213-1235.

[10] D. Vilkomerson, T. Chilipka, P. Domagala, J. Bogan. “Low-cost vector Doppler system utilizing diffraction-grating transducers”. 2000 IEEE Ultrasonics Symposium, pp. 1491-1496

[11] Damien Garcia, Juan C. del Álamo, David Tanné, Raquel Yotti, Cristina Cortina, Éric Bertrand, J. Carlos Antoranz, Miguel A. García-Fernández, Francisco Fernández-Avilés, and Javier Bermejo. “Two-dimensional intraventricular flow mapping by digital processing conventional color- Doppler echocardiography images” (preprint, 2008)

[12] J. L. Rojo-Alvarez, J. Bermejo, A. B. Rodriguez-Gonzalez, A. Martinez-Fernandez, R. Yotti, M. A. Garcia-Fernandez, and J. C. Antoranz. “Impact of image spatial, temporal, and velocity resolutions on cardiovascular indices derived from color-Doppler echocardiography”. Med. Image Anal. (2007); 11:513-525.

[13] M. Desco, J.C. Antoranz y M.A. García-Fernandez. “Quantitative Analysis of Coulor-Coded Doppler Tissue Images. Computer Assisted Radiology”. Editado por H. Lemke, K. Inamura, A. Farman y M. Varnier, Elsevier Publishers (1996), The Netherlands. pp. 1004, ISBN. 0-444-82497-9.

[14] O . Kripfgans , J . Rubin , A . Hall , J . Fowlkes. “Vector Doppler imaging of a spinning disc ultrasound Doppler phantom”. Ultrasound in Medicine & Biology (2006); 32(7):1037-1046.

Estudio Comparativo de Dos Detectores de Rayos X de Tipo Flat-panel Aplicados a Micro-TAC de Haz Cónico para Pequeños Animales

A. Sisniega[1], E. Lage[1], A. de Carlos[1], J. Villena[1], M. Abella[1], I. Vidal[1], G. Tapias[1], J.C. Antoranz[2], M. Desco[1], J.J. Vaquero[1]

[1] Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, desco@mce.hggm.es

[2] Departamento de Física Matemática y Fluidos, Facultad de Ciencias, UNED, Madrid, España

Resumen

El objetivo de este trabajo es la comparación de dos detectores de rayos X tipo "flat-panel" (C7940DK-02, C9321SK-05, Hamamatsu Photonics), para su uso en TAC de haz cónico de alta velocidad para pequeños animales. Las principales diferencias entre los dos dispositivos residen en el tipo de centelleador y en la velocidad de adquisición. El primero tiene un centelleador de CsI con estructura columnar y depositado directamente sobre la superficie de detección y una tasa de adquisición de 8 img/s. El segundo usa un centelleador GOS depositado sobre una etapa intermedia de fibra óptica y una tasa de adquisición de 27 imgs/s. Se ha evaluado el funcionamiento de ambos detectores en términos de linealidad, sensibilidad, resolución, estabilidad y nivel de ruido. Se han realizado diferentes medidas sobre imagen tomográfica. Para la ejecución de las pruebas, se ha desarrollado un sistema micro-TAC de haz cónico experimental. Se ha observado que el valor medido para los distintos parámetros para el detector más rápido permite su uso en sistemas de alta velocidad, con protocolos de adquisición de imagen dinámica.

1. Introducción

La tomografía de rayos X (TAC) de haz cónico de alta resolución es una de las técnicas de imagen in vivo más usada para estudios con pequeños animales, ya sea como modalidad única o como complemento de los datos proporcionados por diversas técnicas de imagen funcional como PET o SPECT. De esta forma se proporciona la información anatómica de la que carece la imagen funcional.

Los detectores de tipo *flat-panel* son utilizados habitualmente en este tipo de sistemas por su alta calidad de imagen y su facilidad de integración. Debido a la gran variabilidad existente entre las características de diferentes modelos de detectores, es necesario hacer un cuidadoso estudio para seleccionar el elemento detector adecuado a la aplicación concreta.

En este trabajo se presenta la comparación entre dos detectores, centrándose en sus posibilidades para ser usados como parte de sistemas micro-TAC de alta velocidad y prestaciones, dedicados a imagen para pequeños animales. En la literatura previa existen algunos estudios dedicados a la comparación de diferentes detectores, mayoritariamente centrados en detectores de tipo CCD y sin tener en cuenta la velocidad de adquisición de los mismos [1, 2]. Asimismo, existen algunos estudios que comparan sus prestaciones mediante medidas sobre la imagen tomográfica generada [3-6].

2. Material y métodos

2.1. Detectores

Se han comparado las prestaciones de dos modelos de detector de tipo *flat-panel*. Ambos equipos son de la firma Hamamatsu Photonics, el primero, modelo C9321SK-05 y el segundo, modelo C7940DK-02. Las diferentes características de cada uno de los dispositivos se muestran en la tabla 1.

Parámetro	***C9321SK-05***	***C7940DK-02***
Tamaño de píxel	50 µm	50 µm
Número de píxeles	1056x1056	2400x2400
Tasa de datos (máx)	27 img/sec	8 img/sec
Ruido (rms)	1000 elec.	1100 elec.
Sensibilidad	38 LSB/mR	50 LSB/mR
Resolución	8 plmm	10 plmm
Centelleador	GOS	CsI

Tabla 1. Características de los detectores

Las principales diferencias entre ambos dispositivos residen en el diseño del cristal centelleador y en la máxima velocidad de adquisición de imagen.

El modelo C7940DK-02 dispone de un centelleador de Ioduro de Cesio (CsI) con estructura columnar, depositado directamente sobre la superficie de detección, proporcionando, de esta forma, mejor resolución y una mayor sensibilidad.

Por otra parte, el modelo C9321SK-05 usa un cristal centelleador de tipo GOS (OxiSulfuro de Gadolinio) depositado sobre una etapa intermedia de fibra óptica que es acoplada a la superficie detectora. Esta configuración ofrece una menor resolución pero una mayor velocidad de adquisición de imagen, que permite el uso del dispositivo para técnicas de adquisición dinámicas.

2.2. Montaje experimental

Para realizar las diferentes pruebas y medidas se ha desarrollado un sistema micro-TAC de haz cónico experimental. Para ello, se ha usado una fuente de rayos X microfoco (L9631-MOD2, Hamamatsu Photonics) y una etapa de desplazamiento rotatoria donde se sitúa la muestra bajo estudio. La fuente de rayos X utilizada tiene una energía de pico máxima de 110kV, y una potencia máxima de 50W.

Una tarjeta capturadora de video (Pixci D2X, Epix inc.) es la encargada de recopilar las imágenes adquiridas por el detector. Estas son almacenadas y procesadas por el ordenador de control del sistema que se encarga del control de todos los equipos así como de la sincronización temporal de los mismos. El esquema de temporización utilizado permite la adquisición de datos a la máxima velocidad ofrecida por el detector.

2.3. Métodos de evaluación

Se han evaluado diferentes parámetros de funcionamiento para cada uno de los detectores, comparando su capacidad para la adquisición de imagen tomográfica de alta resolución. Las medidas realizadas han permitido evaluar su posible uso para la adquisición de imagen dinámica sin una perdida de calidad de imagen significativa.

A continuación se enumeran los diferentes parámetros medidos y las técnicas utilizadas para la estimación de los mismos.

- *Linealidad de ganancia:* Se han realizado diferentes medidas para la estimación de la curva de ganancia global de cada detector. Para ello se ha estimado la media del valor de píxel para toda la superficie de detección, usando diferentes valores de corriente de tubo. Se ha estimado un conjunto de curvas de ganancia en función de la corriente utilizada, una para cada valor de energía máxima de radiación ajustado en el tubo.
- *Estabilidad:* Se ha estimado la estabilidad de respuesta del detector para un nivel de radiación conocido y constante durante un tiempo superior al máximo tiempo de adquisición usado en este tipo de sistemas de adquisición de imagen. Para evitar fenómenos de memoria en el detector, se ha bloqueado el flujo de rayos entre adquisiciones de datos consecutivas.
- *Nivel de ruido:* Para evaluar el nivel de ruido presente en las imágenes se ha adquirido un conjunto de datos para diferentes configuraciones del flujo radiado. Sobre este conjunto se ha calculado el valor de relación señal a ruido para cada configuración.
- *Resolución:* La resolución del detector se ha medido a través de la función de transferencia de modulación (MTF) del dispositivo. Así, el valor de resolución coincide con el punto donde se alcanza el 10% del valor máximo de MTF. Para obtener dicha función se ha utilizado el maniquí de prueba de resolución para rayos X modelo 07-553 fabricado por Nuclear Associates.
- *Sensibilidad:* Se ha estimado la sensibilidad del detector en función del nivel de corriente fijado en el tubo mediante la medida del valor medio de píxel, hasta que el dispositivo alcanza el punto de saturación.

Las diferentes medidas explicadas se han llevado a cabo tras la realización de las correcciones que es necesario aplicar a los datos crudos proporcionados por el detector. Dichas correcciones son explicadas en [7].

También se han realizado varios estudios de tomografía usando ambos detectores para estimar el valor de ruido y de contraste alcanzado tras el proceso de reconstrucción tomográfica, evaluando al mismo tiempo la posibilidad del dispositivo que alcanza una mayor velocidad para ser usado en sistemas de adquisición tomográfica de alta velocidad y, por tanto, la utilización de protocolos de adquisición de imagen dinámica. Para obtener reconstrucciones volumétricas de los datos de proyección adquiridos, se ha utilizado un algoritmo FDK modificado [8].

3. Resultados

A continuación mostramos los diferentes resultados obtenidos en la medida de los diferentes parámetros para cada uno de los detectores, comparando las características de cada uno.

En las figuras 1 y 2 se muestra la curva de ganancia para cada uno de los detectores. En concreto, se representa el valor de píxel medio como función de la corriente usada en el tubo de rayos X, para diferentes valores de voltaje de pico. Como puede observarse en las gráficas la curva se aproxima mucho a una recta, hasta que se alcanza el nivel de saturación del detector. También se observa que ambos detectores tienen un comportamiento muy similar salvando las diferencias de rango dinámico existentes entre ambos.

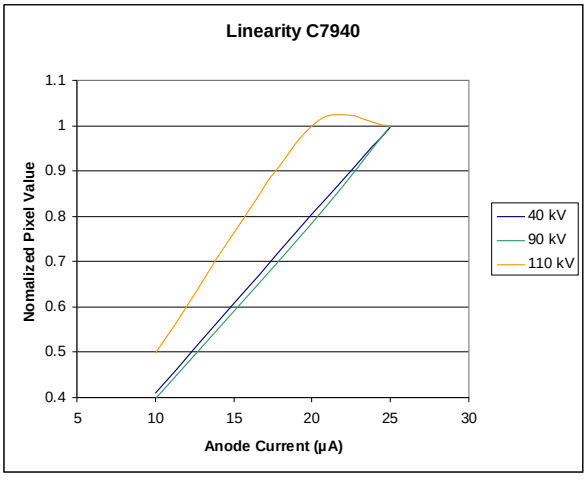


Figura 1. Linealidad para C7940DK-02

Ambos dispositivos muestran un comportamiento muy similar para las curvas de relación señal a ruido, coherente con los valores esperados para diferentes valores de corriente de ánodo (incremento en el valor de señal lineal con la corriente, decremento en el valor de ruido proporcional a la raíz cuadrada de la corriente usada). Las figuras 3 y 4 muestran la relación señal a ruido medida

sobre la imagen de proyección adquirida por el detector, en función de la corriente fijada.

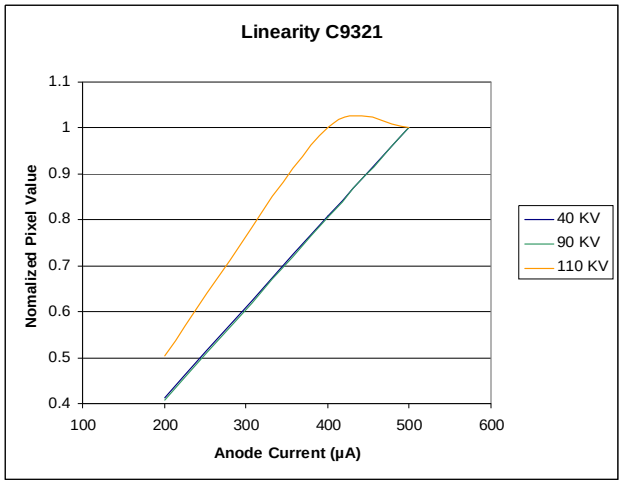


Figura 2. Linealidad para C9321SK-05

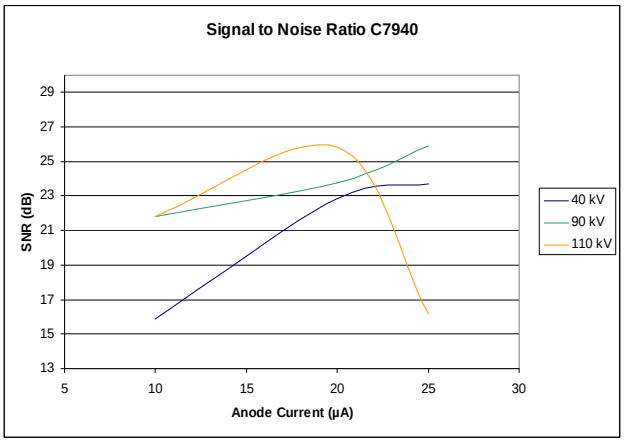


Figura 3. Relación señal a ruido para C7940DK-02

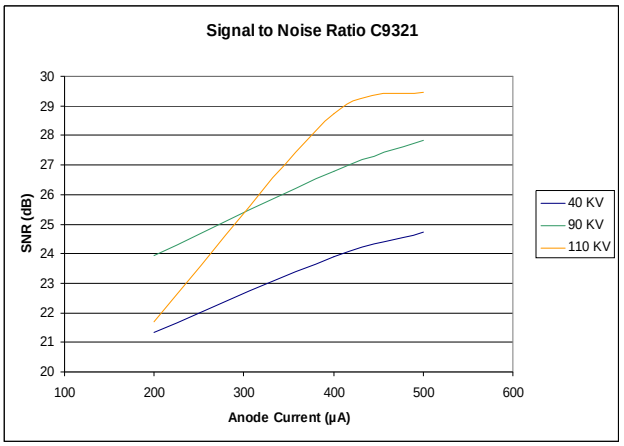


Figura 4. Relación señal a ruido para C9321SK-05

La estabilidad temporal del detector se ha medido tomando diferentes imágenes en diferentes instantes de tiempo, asegurando que el nivel de radiación es el mismo para todas. Ambos detectores muestran un nivel de variación menor que el 1% del valor medio.

El valor de sensibilidad medido es aproximadamente 4 veces mayor para el modelo C7940DK-02. Este resultado es el esperado teóricamente, debido a la estructura del centelleador y a que el mismo está depositado directamente sobre la superficie de semiconductor.

La medida de resolución intrínseca del detector, para ambos dispositivos se muestra en la figura 5. En ella es posible observar un mejor valor de resolución para el modelo C7940DK-02, como era de esperar teóricamente. En concreto, el detector C7940DK-02 alcanza un valor de resolución próximo a 9 lpmm, mientras que el C9321SK-05, alcanza un valor de resolución cercano a 6 lpmm.

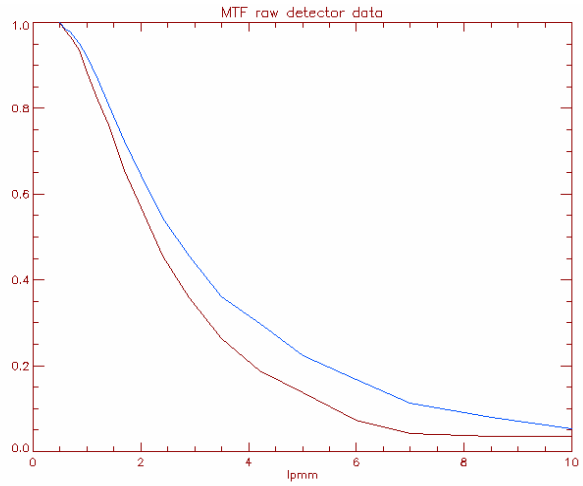


Figura 5. MTF para C7940 (rojo) y C9321 (azul)

Las medidas realizadas sobre ambos detectores y los datos tomográficos adquiridos muestran que, pese al peor valor que muestran algunos de las parámetros medidos, el detector C9321SK-05 muestra un nivel de calidad adecuado para la adquisición de imagen tomográfica, incluso para los protocolos de adquisición más rápidos. Así, para el protocolo más rápido, usando un voltaje pico de 90kV y un valor de corriente de 300µA, el valor de relación contraste a ruido (CNR) es de 4.91, medido sobre la imagen reconstruida entre nylon y aire, usando la siguiente expresión.

$$CNR = \frac{|\mu_n - \mu_a|}{\sqrt{\sigma_n^2 + \sigma_a^2}}$$

Donde μ_n es el valor de atenuación medido en una región homogénea de nylon, μ_a el de una región de igual tamaño de aire, y σ_n Y σ_a son los respectivos valores de desviación estándar.

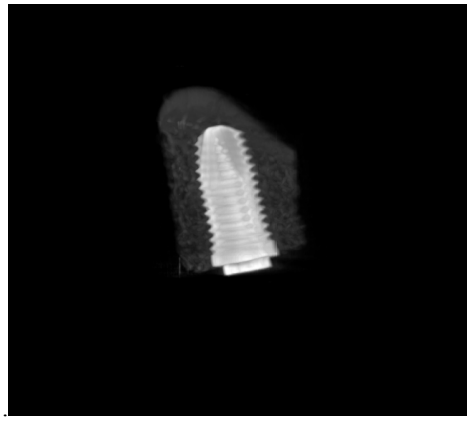


Figura 6. Render volumétrico de la reconstrucción tomográfica para el protocolo de adquisición más rápido (tiempo de adquisición de 25 segundos)

4. Conclusiones

Se ha comparado el rendimiento de dos detectores de rayos X tipo *flat-panel* para su uso en micro-TAC de haz cónico de alta velocidad, para pequeños animales.

Los resultados concuerdan con las hipótesis de partida. Así, el detector con un diseño de centelleador más complejo consigue mejor resolución y sensibilidad. Sin embargo, este dispositivo carece de la velocidad necesaria para la implementación de protocolos de adquisición dinámica.

El detector más rápido tiene peor rendimiento en cuanto a calidad de imagen, pero alcanza un nivel de calidad suficiente para la adquisición de imagen tomográfica, incluso cuando se usa a la máxima velocidad permitida. La validación de este detector abre la puerta para su uso en sistemas de alta velocidad.

Agradecimientos

Este proyecto fue financiado por CDTEAM (programa CENIT, Ministerio de Industria).

Referencias

[1] Goertzen, A.L., et al., *A comparison of x-ray detectors for mouse CT imaging.* Physics in Medicine and Biology, 2004. **49**: p. 5251-5265

[2] Meng, Y., et al., *Comparison of two detector systems for cone beam CT small animal imaging - a preliminary study.* Proc Soc Photo Opt Instrum Eng., 2006. **6142**.

[3] Shaw, C.C., et al., *Cone Beam Brest CT with Flat Panel Detector - Simulation, Implementation and Demonstration.* Proceedings of the IEEE, 2005.

[4] Smyth, J.M., D.G. Sutton and J.G. Houston, *Evaluation of the quality of CT-like images obtained using a commercial flat panel detector system.* Biomedical Imaging and Intervention Journal, 2006. **2**(48).

[5] Thacker, S.C., et al., *Characterization of a novel microCT detector for small animal computed tomogaphy (CT).* Proceedings of SPIE, 2007. **6510**.

[6] Vaquero, J.J., et al., *Assessment of a New High-Performance Small-Animal X-ray Tomograph* IEEE Transactions in nuclear science, Junio 2008.

[7] Hamamatsu, *X-ray Flat Panel sensor - User's guide.* Rev.1.34 KR1-I50153, Ago. 2006.

[8] Lage, E., et al., *Design and Development of a High Performance Micro-CT System for Small-Animal Imaging.* IEEE NSS-MIC Conference Record, 2006.

Efecto de Propofol en el Electroenterograma

Y. Ye[1], J. Garcia-Casado[1], J.L. Martinez-de-Juan[1], D. Álvarez[2], G. Prats-Boluda[1]

[1] Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, {yiye, jgarciac, jlmartinez, geprabo}@eln.upv.es

[2]Departamento de Cirugía, Hospital Universitario La Fe de Valencia, España, almarda70@hotmail.com

Resumen

El propofol es un agente anestésico muy empleado en las Unidades de Cuidados Intensivos. No obstante, su efecto sobre la motilidad intestinal ha presentado una gran controversia. El objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto de propofol sobre la actividad marcapasos (onda lenta OL) y la actividad contráctil del electroenterograma. Para ello, se ha realizado 5 sesiones de registro en condiciones fisiológicas y en condiciones anestésicas en ayunas, y se ha analizado los parámetros estadísticos de la frecuencia de la OL y el índice de motilidad intestinal (IMI). Los resultados muestran que el propofol no altera significativamente la frecuencia de la OL. No obstante, bajo el efecto de la anestesia los parámetros estadísticos del IMI muestran una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los de los registros fisiológicos. El patrón de la motilidad intestinal en ayunas puede verse interrumpido.

1. Introducción

El propofol es un agente anestésico de corta duración y de recuperación rápida. Suele emplearse como sedante en las Unidades de Cuidados Intensivos. El tránsito intestinal puede ser disminuido en los pacientes en estado crítico y éste puede causar el exceso crecimiento de bacterias en el tracto gastrointestinal. Los sedantes pueden inhibir todavía más la motilidad intestinal agravando la reducción del tránsito intestinal. Por tanto, es preferible emplear sedantes que tienen pocos efectos inhibitorios en la motilidad intestinal [1]. No obstante, el efecto del propofol en el tracto gastrointestinal ha presentado una gran controversia. *In vitro*, se ha demostrado que el propofol tiene un efecto inhibitorio de las actividades contráctiles gástricas y colónicas de manera dosis-dependiente [2]. Los estudios realizados *in vivo* muestran que el propofol no afecta a la motilidad gastrointestinal [3], y otros autores defienden que el propofol inhibe el tránsito gastrointestinal en ratas [4]. El presente trabajo pretende evaluar el efecto del propofol en el intestino delgado en perros.

Por otro lado, las técnicas mioeléctricas han sido probadas como una alternativa para monitorizar la motilidad intestinal [5]. La actividad mioeléctrica intestinal está formada por dos componentes: las ondas lentas (OLs), y los *spike burst* (SB). El primero es la actividad marcapasos del intestino, éste no traduce motilidad intestinal sino que establece la frecuencia máxima de contracción intestinal. En condiciones fisiológicas, la frecuencia de repetición de la OL en el duodeno se sitúa en unos 18 ciclos por minuto (cpm), y la del íleon es de unos 12 cpm. Los SB sólo aparecen cuando se contrae el intestino. La señal mioeléctrica registrada en la pared serosa es denominada electroenterograma (EEnG).

En ayunas, la motilidad intestinal sigue a un patrón de actividades llamado complejo motor mioeléctrico interdigestivo (CMMI) [5,7]. El CMMI se divide normalmente en 3 fases: en la fase I la contracción mecánica es mínima, la fase II se caracteriza por la presencia de las actividades contráctiles intermitentes. Mientras que la fase III es el periodo de máxima actividad contráctil del intestino en la que todas las OLs están acompañadas por SB.

Por consiguiente, el objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto del propofol en el intestino delgado analizando la variación en la frecuencia de la OL y así como los parámetros estadísticos del ciclo CMMI por la inducción de la anestesia.

2. Materiales y Métodos

2.1. Adquisición de señales

Se implantaron 4 electrodos bipolares de Ag-AgCl a lo largo del intestino delgado mediante intervención quirúrgica: uno en el duodeno, y a partir del ángulo de Treitz se colocaron 3 más situados en 75 cm (Yeyuno75), 150 cm (Yeyuno150) y 250 cm (Íleon) en la dirección distal. Se realizó en total 5 sesiones de registro con 2 perros en ayunas de más de 12 horas. Cada sesión contiene más de 2 horas de registro en condiciones fisiológicas, y subsecuentemente se registra las señales con el animal anestesiado. Para ello, la anestesia ha sido inducida mediante la inyección de un bolo inicial de 7 mg/Kg de propofol vía intravenosa. El mantenimiento de la anestesia se realiza con una bomba de perfusión que proporciona 0.8 mg/Kg/min de propofol al animal vía intravenosa. La dosis de propofol ha sido proporcionada de tal forma que garantiza la profundidad de sedación apropiada con la respiración espontánea, ya que la ventilación mecánica puede afectar a la motilidad intestinal [6]. La temperatura del cuerpo es monitorizada mediante un termómetro vía rectal y ha sido mantenida entre 37ºC y 39ºC mediante un cojín térmico de 60 W. Las 4 señales fueron amplificadas y acondicionadas con un filtro paso banda de [0.05, 35] Hz, finalmente fueron adquiridas con una frecuencia de muestreo de 100 Hz.

2.2. Métodos

Cada minuto de señal EEnG ha sido procesado y analizado en el dominio espectral para estimar la frecuencia dominante (DF). Para ello, el Periodograma con la ventana Hamming ha sido empleado. La DF ha sido definida como la frecuencia asociada con el pico de máxima potencia en el rango entre [0.15, 0.40] Hz [5]. Los minutos con saturación de señal han sido excluidos del estudio. También se ha calculado los parámetros estadísticos tales como la media y la desviación típica ($\mu\pm\sigma$) de la DF de cada sesión. En último lugar, el análisis de varianza de una variable y el test Kruskall-Wallis ha sido empleado para estudiar la diferencia estadística de la mediana de la frecuencia de la OL de los registros fisiológicos con la de los registros anestesiados.

Por otro lado, se ha obtenido el índice de motilidad intestinal (IMI) de cada una de las 4 señales EEnG. Para ello, cada ventana de 30s ha sido analizada en el dominio espectral. Subsecuentemente se ha calculado la energía en el rango de los SB ([2, 35] Hz). Se ha seleccionado una ventana de 30s porque la actividad SB se caracteriza por su contenido energético y no por su frecuencia dominante [5], y permite descartar menos segmentos de señal saturada del estudio que con ventana de 1 minuto.

$$IMI = T\cdot \sum_{f_k=2Hz}^{35Hz} PSD\left[f_k\right]\cdot\Delta f \qquad (1)$$

Siendo $PSD[f_k]$ la densidad espectral de potencia obtenida mediante el periodograma con la ventana Hamming, Δf=0.0167 Hz, T=30s.

También se ha calculado los parámetros estadísticos tales como la media y desviación típica ($\mu\pm\sigma$), la asimetría (γ) y la curtosis (κ) del IMI de cada sesión. En último lugar, el test Kruskall-Wallis ha sido empleado para estudiar la diferencia estadística de la mediana del IMI en el estado fisiológico con el estado anestésico de cada sesión.

3. Resultados y Discusión

En la traza superior de la figura 1 se muestra un minuto de señal mioeléctrica en la fase I registrada en condiciones fisiológicas en el Yeyuno150 de la sesión 4. En ella se puede apreciar con claridad la presencia de la actividad OL, concretamente se observan 19 ciclos en la ventana de 1 minuto. En la traza inferior se muestra otro minuto de señal mioeléctrica registrada en el mismo canal de la misma sesión tras 75 minutos de anestesia. La frecuencia de repetición de la OL es de 21 cpm, que es ligeramente mayor que la obtenida en condiciones fisiológicas. Además, la morfología de la OL de la traza inferior no es idéntica que la de la traza superior. No obstante, la morfología de la OL también puede variar a lo largo de la sesión en condiciones fisiológicas.

En la Tabla 1 se muestra la media y desviación de la DF de las señales EEnG de los distintos puntos de registro del intestino delgado. Se puede observar en esta tabla que, en general, el Duodeno es el que posee una media de la DF mayor que los otros registros internos, mientras que la menor DF ha sido obtenida en el Íleon. Por tanto, existe

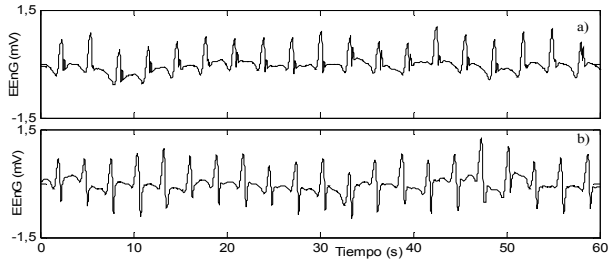


Figura 1.*Señal mioeléctrica extraída del canal Yeyuno 150 de la sesión 4. a) Estado fisiológico. b) Estado anestésico.*

Sesión	N (min)	Duodeno (Hz)	Yeyuno 75 (Hz)	Yeyuno 150 (Hz)	Íleon (Hz)
1F	118	0.30±0.01	0.28±0.01	0.25±0.01	0.23±0.02
1A	120	0.31±0.01	0.27±0.03	0.25±0.02	0.23±0.03
2F	116	0.30±0.01	0.27±0.02	0.24±0.01	0.22±0.01
2A	132	0.31±0.02	0.27±0.02	0.25±0.02	0.22±0.01
3F	163	0.30±0.01*	0.27±0.02	0.25±0.01	0.22±0.01
3A	114	0.33±0.02*	0.28±0.03	0.25±0.01	0.23±0.02
4F	157	0.32±0.01*	0.32±0.01*	0.32±0.01*	0.29±0.02
4A	127	0.35±0.01*	0.34±0.01*	0.34±0.01*	0.30±0.02
5F	167	0.32±0.01*	0.32±0.01*	0.31±0.01*	0.29±0.02*
5A	91	0.35±0.02*	0.35±0.02*	0.34±0.02*	0.31±0.02*

Tabla 1. *Media y desviación ($\mu\pm\sigma$) de la DF de las señales EEnG. N: número de minutos analizados en cada sesión. F: registros en condiciones fisiológicas y A: registros en condiciones anestésicas. *Diferencia significativa entre A y F para el mismo canal de la misma sesión de registro ($p<0.05$).*

un gradiente descendiente en sentido aboral, lo cual coincide con la bibliografía [7]. Este fenómeno ha sido observado tanto en los registros fisiológicos como en los registros anestesiados.

En cada sesión individual, la variación de la media de la DF de la OL producida por la inducción de la anestesia es mínima. En 60% de los casos, el test Kruskall-Wallis indica que no hay diferencia estadísticamente significativa en la media de la DF de la OL entre el estado fisiológico y el estado anestésico. En los restos de canales, el aumento estadísticamente significativo de la DF de la OL no es significativo desde el punto de vista clínico (<0.03 Hz). Para el total de los minutos analizados, no hay diferencia estadísticamente significativa en la media de la DF en ningún canal entre ambos estados ($p>0.05$). Por consiguiente, el propofol no altera la frecuencia de la OL intestinal significativamente. Por otro lado el aumento de la DF en la sesión 4 y sesión 5, posiblemente es debido a un pequeño ascenso de temperatura del cuerpo registrada en estas dos sesiones (alrededor de 39ºC), ya que la frecuencia de la OL intestinal es muy sensible con la temperatura del cuerpo [8]. Un descenso de la temperatura de 10ºC disminuye la frecuencia de la OL incluso por debajo de la mitad de la frecuencia obtenida en estado fisiológico [8]. En este trabajo, la temperatura del cuerpo en los registros anestesiados ha sido mantenido mediante el cojín térmico. La experiencia muestra que ese sistema es suficiente para compensar el descenso de la temperatura provocado por la inducción de la anestesia, pero no es tan preciso como para mantenerla constante e igual a la del estado fisiológico.

En la figura 2 se muestra la evolución temporal de los IMI registrados en los distintos puntos del intestino delgado en

condiciones fisiológicas (los primeros 150 minutos) de la sesión 4. En ella también se muestra la evolución temporal de los IMI de los registros anestesiados de la misma sesión. Entre ambos registros hay unos 15 minutos de separación que corresponde al tiempo necesario para la inducción de la anestesia y los preparativos necesarios. En primer lugar, en los registros fisiológicos se puede observar la aparición del CMMI en los distintos puntos del intestino delgado, además se puede apreciar la propagación de la fase III desde el Duodeno al Íleon. Este fenómeno ha sido observado en todos los canales en todas las sesiones de registro, lo cual coincide con otros autores [5,7], salvo en el Duodeno de la sesión 2.

Con el perro anestesiado, se ha observado señales mioeléctricas en fase I y fase II en el Duodeno y también Yeyuno 75. No obstante, no se ha observado la aparición de la fase III en estos dos canales. Esto también se ve reflejado en la evolución temporal del IMI mostrada en la figura 2: el IMI en el estado anestésico es muy inferior comparado con el de la fase III del registro fisiológico (alrededor del minuto 50). En el canal Yeyuno150, se ha observado el final de la fase III al inicio del registro anestesiado (minuto 171). No obstante, en el canal Íleon de esta sesión se ha observado dos fases III con el perro anestesiado: uno situado en el minuto 184 y otro en el minuto 290. La fase III del minuto 171 en el Yeyuno150 y la del minuto 184 en el Íleon podría entenderse como la propagación de la fase III, mientras que la fase III en el Duodeno y en el Yeyuno75 de ese CMMI podría haber ocurrido en el cambio del protocolo. Por otro lado, con respecto a la fase III del minuto 290 en el Íleon, como no se ha localizado otras fases III en otros canales situados oralmente con una separación temporal dentro del límite fisiológico, no proviene de una propagación del CMMI. El aumento simultáneo del IMI en el canal Duodeno, Yeyuno75 e Yeyuno150 alrededor del minuto 260 no corresponde a la fase III, sino más bien a la fase II dada la intensidad de las contracciones registrada. En la traza superior de la figura 3 se muestra la señal mioeléctrica del Yeyuno150 en el minuto 60 que corresponde a la fase III en el registro fisiológico. En la traza inferior se muestra la señal extraída del minuto 260 del mismo canal. Esta señal se podría clasificar en la fase II ya que sólo 11 de las 18 OLs están acompañadas por un SB. Por consiguiente, el ciclo CMMI en esta sesión ha sido interrumpido bajo el efecto de la anestesia. La desaparición de la fase III en los otros canales pero no en el Íleon, podría ser debido a que la existencia de un gradiente de sensibilidad del intestino delgado a la droga que ha sido observado por los otros autores, siendo Duodeno el tramo más sensible e Íleon el tramo menos sensible [8].

No se muestra la evolución temporal de los IMI de las otras sesiones por la falta de espacio. Pero en ninguna de las sesiones se ha observado la propagación de la fase III de un ciclo completo del CMMI. El Duodeno se caracteriza por actividad de los SB irregular y ausencia de la fase III salvo la sesión 2. Mientras que el IMI en el Íleon no muestra grandes diferencias con el del estado fisiológico. No obstante, la respuesta del Yeyuno no siempre muestra el mismo patrón: en algunas sesiones se caracteriza por un aumento de la actividad contráctil con

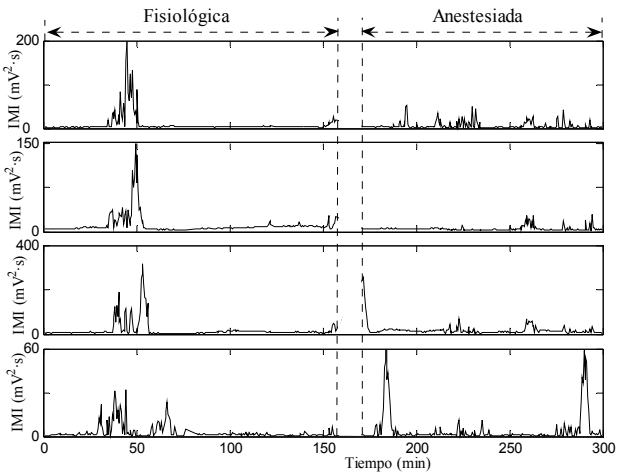


Figura 2.*Evolución temporal del IMI de los registros internos en condiciones fisiológicas y la del IMI de los registros anestesiados de la sesión 4. a) Duodeno. b) Yeyuno75. c) Yeyuno 150. d) Íleon.*

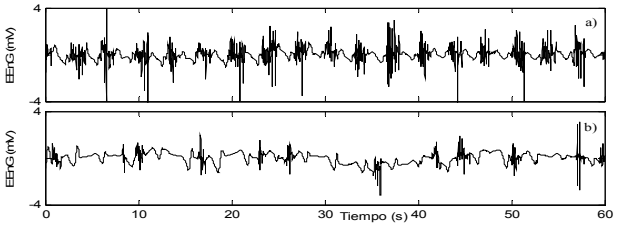


Figura 3.*Señal mioeléctrica extraída del canal Yeyuno150 de la sesión 4. a) Estado fisiológico en la fase III (minuto 60). b) Estado anestésico en la fase II (minuto 260).*

presencia de fase III o en otra la actividad SB disminuye (sesión 4 y Yeyuno75 de la sesión 5).

La Tabla 2 muestra los diferentes parámetros estadísticos tales como la media, la desviación típica, la curtosis (κ) y la asimetría (γ) del IMI de las señales EEnG internas de los registros adquiridos en condiciones fisiológicas así como los obtenidos en condiciones anestésicas. Donde N es el número de ventana de 30s analizados en cada sesión.

En 70% de los casos, la media del IMI de los registros adquiridos en condiciones anestésicas es mayor que la de IMI de los registros fisiológicos correspondientes. El aumento de la media de la IMI podría ser debido a las actividades SB irregulares y abundantes bajo el efecto de anestesia. Por otro lado, la disminución de la media del IMI en el 30% restante, podría ser debido a una prolongación de la fase I y/o la intensidad de las actividades SB relativamente baja. En general, el test Kruskall-Wallis indica que hay diferencia estadísticamente significativa en la mediana del IMI en condiciones fisiológicas y anestésicas.

Por otro lado, el valor de la curtosis y el de la asimetría obtenido del IMI de los registros anestesiados suele ser menor que los obtenidos del IMI de los registros fisiológicos, excepto el canal Duodeno de la sesión 2 (por ausencia de la fase III en estado fisiológico) y el Íleon de la sesión 1, sesión 3 y sesión 4. En estos últimos el IMI no muestra grandes diferencias entre el estado fisiológico y el estado anestésico. Un menor valor de la curtosis y la

Sesión	N (min)	Duodeno ($mV^2 \cdot s$)			Yeyuno75 ($mV^2 \cdot s$)			Yeyuno150 ($mV^2 \cdot s$)			Íleon ($mV^2 \cdot s$)		
		μ±σ	κ	γ	μ±σ	κ	γ	μ±σ	κ	γ	μ±σ	κ	γ
1F	260	2.47±2.29*	6.83	2.31	0.35±0.74*	30.01	5.16	5.49±10.70*	7.53	2.70	3.49±5.89*	5.87	2.37
1A	242	2.85±2.23*	1.34	1.26	0.52±0.83*	18.55	3.99	8.10±11.92*	3.83	1.97	3.56±7.24*	11.51	3.16
2F	268	7.78±3.33*	2.12	1.64	0.88±2.19*	17.58	4.17	9.18±16.10*	5.28	2.30	4.23±6.01*	8.47	2.51
2A	254	11.1±6.67*	3.23	1.79	1.50±2.34*	5.87	2.34	9.55±14.85*	1.89	1.66	5.48±6.05*	1.01	1.31
3F	310	7.22±6.75*	9.65	2.82	0.50±1.01*	16.02	3.82	8.18±317.14*	10.16	2.94	3.52±5.19	5.36	2.26
3A	243	6.46±3.73*	1.23	0.81	0.71±0.83*	7.34	2.60	18.97±25.66*	3.66	1.85	3.11±5.30	7.20	2.66
4F	260	10.1±26.8*	62.39	7.01	11.46±17.3*	32.23	5.26	20.28±41.43*	21.29	4.38	2.99±4.99*	11.36	3.25
4A	253	5.85±8.18*	12.27	3.30	5.02±3.97*	16.28	3.79	16.78±22.28*	9.65	2.79	4.22±10.4*	15.96	3.99
5F	324	16.8±28.8*	27.75	4.80	18.61±23.44*	41.5	6.11	0.40±0.63*	46.7	6.5	0.96±1.19*	20.56	4.14
5A	190	31.2±30.2*	1.83	1.62	13.55±13.9*	20.3	4.3	0.76±0.47*	3.4	1.61	1.37±1.30*	5.5	2.15

Tabla 2. *Parámetros estadísticos del IMI de las señales EEnG: media y desviación típica (μ±σ), curtosis (κ) y asimetría (γ). N: número de minutos analizados en cada sesión. F: registros en condiciones fisiológicas y A: registros en condiciones anestésicas. *Diferencia significativa entre A y F para el mismo canal de la misma sesión de registro ($p<0.05$).*

asimetría significa que la distribución de los datos es más cercana a la distribución gausiana.

La incoherencia de la variación de algunos parámetros estadísticos se debe a varias razones. En primer lugar, las diferentes respuestas a la droga de los diferentes sujetos. En segundo lugar, hay una alta variabilidad intersujeto y intrasujeto de las características del ciclo CMMI, que dificulta la definición de valores característicos de normalidad del CMMI, consecuentemente la interpretación de cambios del CMMI [7]. En último lugar, las condiciones de ensayo también pueden influir notablemente en los diferentes parámetros estadísticos: la duración del registro, el número de fase III registrado, la duración de la fase I registrada, etc. En futuros trabajos se estudiarán otros parámetros que caracterizan mejor la variación de la motilidad intestinal frente a la anestesia mediante propofol.

Por otro lado, nuestros resultados muestran que el propofol no inhibe la motilidad intestinal como muestran los estudios *in vitro* [2]. No obstante, en estudios *in vivo*, la concentración en el tejido y la farmacocinética juegan papeles muy importantes. Más aún, el ciclo CMMI es regulado por múltiples factores tales como la influencia de las hormonas y el control entérico [2]. Esto posiblemente explica las diferentes respuestas del intestino *in vivo* a la droga.

Por otro lado, los resultados de este trabajo no coinciden con aquellos autores quienes defienden que el propofol no afecta a la motilidad intestinal [3]. En aquel estudio, no hay diferencia estadísticamente significativa en el tránsito intestinal entre el estado fisiológico y el estado anestésico [3]. No obstante, el tránsito intestinal está más relacionado con el movimiento de propulsión que corresponde en gran medida a la fase II [9]. En este trabajo, se ha obtenido sesiones de registro con ausencia de fase III con el animal anestesiado, mientras que en todas las sesiones se ha registrado actividad contráctil.

4. Conclusión

El propofol no altera la frecuencia de la OL significativamente, no obstante, el patrón de actividad contráctil intestinal en ayunas es alterado por el propofol. No se ha observado la propagación del CMMI en la dirección oral, y los diferentes parámetros estadísticos de los índices de actividad contráctil se ven alterados bajo el efecto del propofol. Además los diferentes puntos del intestino muestran diferentes sensibilidades a la droga.

Agradecimientos

Este trabajo está financiado por la Universidad Politécnica de Valencia bajo el Programa de apoyo a la investigación y el desarrollo de la UPV, y por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de España (TEC2007-64278).

Referencias

[1] M. J. Murray and D. W. Wilmore, "Nutrition support in the critically ill patient," in Critical Care Medicine: perioperative management Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2002, pp. 176-185.

[2] T. L. Lee, S. B. Ang, Y. M. Dambisya, G. P. Adaikan, and L. C. Lau, "The effect of propofol on human gastric and colonic muscle contractions," Anesth. Analg., vol. 89, no. 5, pp. 1246-1249, Nov.1999.

[3] J. B. Glen, S. C. Hunter, T. P. Blackburn, and P. Wood, "Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol ('Diprivan')," Postgrad. Med. J, vol. 61 Suppl 3, pp. 7-14, 1985.

[4] T. Inada, T. Asai, M. Yamada, and K. Shingu, "Propofol and midazolam inhibit gastric emptying and gastrointestinal transit in mice," Anesth. Analg., vol. 99, no. 4, pp. 1102-6, table, Oct.2004.

[5] J. L. Martinez-de-Juan, J. Saiz, M. Meseguer, and J. L. Ponce, "Small bowel motility: relationship between smooth muscle contraction and electroenterogram signal," Med. Eng. Phys., vol. 22, no. 3, pp. 189-199, Apr.2000.

[6] J. Schnoor, S. Bartz, B. Klosterhalfen, W. Kuepper, R. Rossaint, and J. K. Unger, "A long-term porcine model for measurement of gastrointestinal motility," Lab Anim, vol. 37, no. 2, pp. 145-154, Apr.2003.

[7] N. W. Weisbrodt, "Motility of the small intestine," in Physiology of the Gastrointestinal Tract (Vol.1), Johnson LR ed New York: Raven Press, 1987, pp. 631-633.

[8] E. E. Daniel, B. T. Wachter, A. J. Honour, and A. Bogoch, "The Relationship Between Electrical and Mechanical Activity of the Small Intestine of Dog and Man," Canadian Journal of Biochemistry and Physiology, vol. 38, no. 7, pp. 777-801, 1960.

[9] T. Tomomasa, A. Morikawa, R. H. Sandler, H. A. Mansy, H. Koneko, T. Masahiko, P. E. Hyman, and Z. Itoh, "Gastrointestinal sounds and migrating motor complex in fasted humans," American Journal of Gastroenterology, vol. 94, no. 2, pp. 374-381, Feb.1999.

Detección de Apnea del Sueño en niños mediante el Descenso en la Amplitud de las Oscilaciones de la Señal PPG y la HRV

E. Gil[1,2], M. Mendez[3], J.M. Vergara[2,4], S. Cerutti[3], A.M. Bianchi[3], P. Laguna[1,2]

[1]Grupo Tecnologías Comunicación, I3A, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, {edugilh,laguna}@unizar.es
[2]CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BNN), España
[3]Departamento de Ingeniería Biomédica, Politécnico de Milan, Milan, Italia, martin.mendez@biomed.polimi.it
[4]Unidad de Sueño, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España, vergeur@comz.org

Resumen

En este estudio se presenta un análisis de la HRV durante eventos de descenso en la amplitud de las oscilaciones de la señal PPG (DAP) y su utilidad en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva (SAOS). Se detectaron los eventos DAP en 21 registros polisomnográficos de niños por medio de un algoritmo basado en la atenuación de la envolvente de la señal PPG. Los eventos DAP se clasificaron como apnéicos o no apnéicos mediante un análisis discriminante lineal (LD) en función de los parámetros temporales y frecuenciales del ritmo cardíaco obtenidos mediante la Smooth Pseudo Wigner Ville Distribution. Se definieron dos índices: el número de eventos DAP por hora r_{DAP} y el número de eventos DAP apnéicos por hora r^a_{DAP}. Los resultados mostraron un incremento de la precisión del 12 % para r^a_{DAP} respecto a r_{DAP} en la clasificación de segmentos polisomnográficos de 1 hora, obteniendose valores de sensibilidad y especificidad del 72.7 % y 80 % respectivamente. En la clasificación de sujetos, la mejora en la precisión fue de 6.7 % alcanzándose valores de sensibilidad y especificidad del 87.5 % y 71.4 % respectivamente. Estos resultados sugieren que la combinación de los eventos DAP con HRV podría ser una alternativa en el diagnóstico de la apnea del sueño con la ventaja de su sencillez y bajo coste.

1. Introducción

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) es una de las patologías del sueño con mayor prevalencia en la población, alcanzando el 4 % en hombres, 2 % en mujeres y 3 % en niños, encontrándose en muchos casos sin diagnosticar y por lo tanto sin tratar. Los síntomas más comunes son somnolencia diurna, irritabilidad, cansancio, baja concentración y problemas de aprendizaje. Además, el SAOS infantil produce hiperactividad y baja capacidad de atención [1]. El SAOS severo produce hipertensión y muchas más complicaciones cardiovasculares que pueden causar la muerte [2].

El SAOS consiste en una interrupción del flujo respiratorio producida por una oclusión de la vías respiratorias. Como consecuencia el nivel de oxígeno en la sangre desciende y los esfuerzos respiratorios se intensifican. Si estos esfuerzos no son suficientes y el nivel de hipercapnia es peligroso, se genera un arousal que reestablece la respiración. Estos episodios pueden ocurrir cientos de veces en una sola noche produciendo serias implicaciones para la salud [3]. El ciclo de apertura y cierre de las vías respiratorias produce una oscilación regular en el estado de los sistemas periféricos como el cardíaco y el vascular. El ritmo cardíaco disminuye durante la apnea y se incrementa cuando se restablece la respiración mientras que el sistema vascular presenta una vasoconstricción durante la apnea y una vasodilatación después de la misma.

El método de referencia para el diagnóstico del SAOS es la polisomnografía nocturna (PSG). La PSG consiste en un registro de diferentes señales fisiológicas durante una noche. La adquisición y el análisis de estas señales requiere de equipamiento y personal especializados. Estos requerimientos y el reducido número de centros del sueño hace que el diagnóstico del SAOS sea un proceso muy caro.

En la última década, se han desarrollado numerosas técnicas para la monitorización ambulatoria de las apneas del sueño. Algunos estudios han demostrado que la señal fotopletismográfica de pulso (PPG) contiene información sobre los mecanismos vasculares que resulta útil en la detección de la apnea del sueño [4]. La PPG es una señal no invasiva y de fácil adquisición que proporciona una medida del volumen sanguíneo y que esta estrechamente relacionada con los procesos de vasoconstricción y vasodilatación. Estos procesos vasculares son regulados por el sistema nervioso autónomo (SNA) y modulados por el ciclo cardíaco. Concretamente, durante la apnea se produce una vasoconstricción que se refleja en la señal PPG con un descenso de la amplitud de las oscilaciones de la señal (DAP). Sin embargo, no todos los eventos DAP estan relacionados con apneas y parece ser que la señal PPG es sensible a otros eventos que generan una activación vascular [5].

Otra señal electrofisiológica ampliamente estudiada en el diagnóstico de apneas es la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) ya que refleja la actividad del SNA. Las componentes frecuenciales comprendidas entre 0.15 y 0.5 Hz conocidas como componentes de alta frecuencia (HF) representan el tono vagal mientras que las frecuencias entre 0.04 y 0.15 Hz, baja frecuencia (LF), representan la activación de ambos sistemas, simpático y parasimpático. Finalmente, las frecuencias ente 0.0033 y 0.04 dan información de procesos como la termorregulación.

En un estudio previo [6] se analizó el balance simpatovagal durante eventos DAP relacionados con reducciones del flujo respiratorio, desaturaciones de oxígeno o episodios claramente no apnéicos en niños normales y patológicos. Los resultados mostraron un incremento de la actividad simpática durante los DAP que es mayor en caso de asociación con apneas. Esto sugiere que la combinación de ambas medidas, DAP y HRV, podría ser interesante para mejorar la clasificación de los diferentes eventos DAP.

El objetivo del estudio es evaluar si el análisis de la HRV mejora la utilidad de la señal PPG en la detección de la apnea del sueño al distinguir los eventos DAP asociados a apneas de los que no lo estan. De esa forma un uso conjunto de los DAP y HRV podría ser una alternativa a las pruebas de cribado de la apnea del sueño con la ventaja de un bajo coste económico y mayor simplicidad.

2. Datos

El estudio incluye 21 registros (11 niños y 10 niñas) cuya edad promedio es de 4.47 $\pm$ 2.04 años (media $\pm$ D.E.). Los estudios del sueño se realizaron en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza, por medio de un polígrafo digital (EGP800, Bitmed) registrando seis canales de EEG, dos electro-oculogramas, un canal de electromiograma submentoniano, dos canales de ECG, un canal para el flujo aéreo (termistor oronasal) y dos canales para determinar el esfuerzo respiratorio mediante bandas pletismográficas en pecho y abdomen. La PPG y el nivel de saturación de oxígeno arterial (SaO_2) se registraron continuamente por medio de un oxímetro de pulso (COSMO ETCO2/SpO2 Monitor Novametrix, Medical Systems). Todas las señales se registraron con una frecuencia de muestreo fm=100 Hz excepto los canales ECG que se muestrearon a 500 Hz. Los registros PSG fueron anotados manualmente según criterios estándar obteniendo un diagnóstico clínico de 10 pacientes SAOS y 11 de control.

3. Métodos

3.1. Detección de eventos DAP

Se detectaron los eventos DAP en la señal PPG mediante el método descrito en [4]. Este detector se basa en un preprocesado, una detección de la envolvente y una regla de decisión basada en umbral adaptativo. El detector incluye un detector de artefactos basado en los parámetros Hjorth.

3.2. Análisis HRV

Se realizó un análisis de HRV para extraer diferentes índices tanto temporales como frecuenciales y estudiar su valor para discriminar ente los eventos DAP apnéicos y los no apnéicos. Previo a la detección del QRS, se realizó un preprocesado. Se emplearon técnicas de filtrado no lineal en la eliminación de la interferencia de la red eléctrica [8]. Para la detección del QRS se empleó un delineador de la señal ECG basado en técnicas wavelet [9]. Posteriormente, para incrementar la resolución temporal hasta una frecuencia de muestreo equivalente de 2000 Hz se realizó un interpolado por splines en torno a cada detección de la onda R. Para determinar los latidos normales que son los que se tuvieron en cuenta en la generación de la señal inverse interval function (IIF) se aplicó una regla de exclusión de latidos anómalos [10].

$$d^u_{\text{IIF}}(t) = \sum_{k=1}^{M} \left(\frac{1}{t_k - t_{k-1}} \right) \delta(t - t_k) \qquad (1)$$

Puesto que la señal $d^u_{\text{IIF}}(t)$ no se encuentra muestreada equiespaciadamente, se interpoló mediante splines cúbicas para obtener una señal muestreada equiespaciadamente $d_{\text{IIF}}(n)$ y se realizó un análisis espectral clásico. Para analizar los parámetros espectrales de la HRV en el plano tiempo-frecuencia se empleó la Smooth Pseudo Wigner-Ville Distribution $S_x(t,f)$, puesto que la señal de ritmo cardíaco es claramente no estacionaria. Esta distribución se caracteriza por un suavizado independiente en tiempo y frecuencia originado por las ventanas $\gamma(t)$ y $\eta(\frac{\tau}{2})\ \eta^*(-\frac{\tau}{2})$ y se define como:

$$S_x(t,f) = \int\int \varphi(t-t',\tau) x(t'+\frac{\tau}{2}) x^*(t'-\frac{\tau}{2}) e^{-j2\pi f\tau} dt' d\tau \quad (2)$$

$$\varphi(t,\tau) = \gamma(t)\eta(\frac{\tau}{2})\eta^*(-\frac{\tau}{2}) \qquad (3)$$

Los índices $\mathcal{P}_{\text{VLF}}$, $\mathcal{P}_{\text{LF}}$ y $\mathcal{P}_{\text{HF}}$ se calcularon como la potencia en las bandas VLF (0,0033-0,04), LF (0,04-0,15 Hz) y HF (0,15-0,5 Hz) respectivamente, asi como sus versiones normalizadas con respecto a la potencia total $\mathcal{P}_{\text{VLF}_n}$, $\mathcal{P}_{\text{LF}_n}$ y $\mathcal{P}_{\text{HF}_n}$ y el ratio baja entre alta frecuencia $\mathcal{R}_{\text{LF/HF}}$.

3.3. Conjunto de características

Para cuantificar la evolución de las variaciones autonómicas durante los eventos DAP se definieron 4 ventanas temporales tomando como instante de referencia el inicio del DAP. La Figura 1 muestra la media de las señales d_{IIF} cuando los DAP se encuentran relacionados o no con un evento apnéico. Las ventanas temporales se definieron como: a) ventana de referencia (w_r) situada 15 s antes del inicio del DAP y con una duración de 5 s. b) Ventana durante el DAP (w_d) que comienza 2 s antes del inicio del DAP y de 5 s de duración. c) Ventana posterior al DAP (w_p) situada 15 s después del inicio del DAP y también de 5 s de duración. d) Ventana global (w_g) que comienza 20 s antes del inicio del DAP y tiene una duración de 40 s de forma que comprende las tres anteriores.

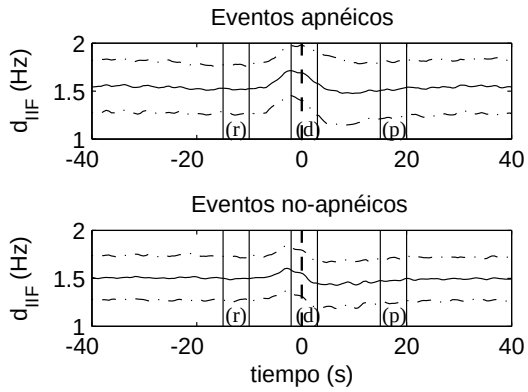


Figura 1. *d_{IIF} media $\pm$ D.E. para eventos DAP apnéicos y no-apnéicos. Ventanas de análisis (r referencia, d DAP, p posterior). La línea punteada indica el inicio del DAP.*

Se definió un conjunto de características y se seleccionaron aquellas que proporcionaban una mejor discriminación entre eventos DAP apnéicos y no apnéicos. El conjunto de características esta compuesto por la media y la varianza de los índices d_{IIF}, $\mathcal{P}_{\text{LF}_n}$, $\mathcal{P}_{\text{HF}_n}$, $\mathcal{R}_{\text{LF/HF}}$ dentro de cada una de las 4 ventanas definidas. Además, se calcularon las diferencias entre la ventana de referencia y la ventana durante el DAP, asi como entre la referencia y la ventana posterior para cada uno de los índices. Para reducir la biovariabilidad de los índices de d_{IIF}, se normalizaron restandose el valor medio y dividiendo por la varianza del segmento de señal centrado en el inicio del DAP y de duración 5 minutos. Los índices espectrales se normalizaron respecto a la potencia total. Se extrajeron un total de 34 características.

3.4. Clasificador

Para separar entre los eventos DAP relacionado o no con episodios apnéicos (G_a y G_n) se empleó un análisis discriminante lineal (LD). Siendo $\mathbf{y_i} = [y_{1i}, y_{2i}, ..., y_{di}]$ un vector línea con d valores donde cada columna representa una característica del DAP i-esimo. Suponiendo que queremos asignar $\mathbf{y_i}$ a una clase k de las c clases posibles. El valor discriminante f_k para cada clase se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$f_k = \boldsymbol{\mu}_k \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{y}_i^T - \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_k \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu}_k^T + log(\pi_k) \qquad (4)$$

donde T representa la transpuesta y $\boldsymbol{\mu}_k$ es el vector fila obtenido de la media de todos los vectores del grupo de entrenamiento N_k pertenecientes a la clase k. Siendo N el número total de $\mathbf{y_i}$ en el conjunto de entrenamiento, $\boldsymbol{\mu}_k$ se obtiene mediante:

$$\boldsymbol{\mu}_k = \frac{1}{N_k} \sum_{i=1}^{N_k} \mathbf{y}_{ik} \qquad (5)$$

En un clasificador LD, $\boldsymbol{\Sigma}$ representa la covarianza conjunta y se calcula como:

$$\boldsymbol{\Sigma} = \frac{1}{N-c} \sum_{k=1}^{c} \sum_{i=1}^{N_k} (\mathbf{y}_{ik} - \boldsymbol{\mu}_k)^T (\mathbf{x}_{ik} - \boldsymbol{\mu}_k) \qquad (6)$$

π_k representa la probabilidad a priori de que $\boldsymbol{y_i}$ pertenezca a la clase k y se calcula como:

$$\pi_k = \frac{N_k}{N} \qquad (7)$$

Finalmente $\boldsymbol{y}_i$ es asignado a la clase, k, con mayor f_k.

3.5. Selección de características

Para entrenar el clasificador se extrajeron 268 eventos DAP que fueron clasificados en 2 grupos: DAPs apnéicos (Ga) y DAPs no apnéicos (Gn) en base a las características fisiológicas de las apnéas. Los eventos DAP se consideraron pertenecientes a Ga cuando había descensos mayores del 3 % en SaO_2 o descensos del flujo respiratorio mayores del 50 % respecto a la línea de base con una duración mínima de 5 s y pertenecientes a Gn cuando el DAP no presentaba ni reducción en el flujo respiratorio ni desaturaciones. En la Tabla 1 se presenta un resumen de la clasificación. Para la selección de características se empleó un método wrap, consistente en seleccionar las características en base a las prestaciones del clasificador. Las características se van añadiendo gradualmente y se escoge aquella que proporciona la mayor precisión del clasificador en combinación con las características seleccionadas previamente.

Diagnóstico Clínico	Grupos DAP		Total
	Ga	Gn	
Normal	41	107	148
Patológico	98	22	120
Total	139	129	268

Tabla 1. *Clasificación de eventos DAP*

3.6. Estudio Clínico

Se realizó un estudio clínico para evaluar la mejora de incorporar información de la HRV en el diagnóstico del SAOS basado en la PPG. Los registros PSG de la noche completa se dividieron en fragmentos de 1 hora de duración. Estos fragmentos se clasificaron como control, dudoso o patológico en función de las desaturaciones de SaO_2, siendo ésta la referencia para evaluar la precisión del clasificador para fragmentos de 1 hora. Para ello se definió una línea de base β, correspondiente a la moda de la señal SaO_2 de la noche completa. En todos los regitros $\beta \geq 97\,\%$ y la probabilidad del valor de la moda en el registro fue mayor de 0.3 con una resolución en la señal del 1 %. Se calculó el tiempo dentro del fragmento en que la señal SaO_2 se encontraba por debajo de $\beta - 3\,\%$, $t_{\beta-3}$. Los fragmentos PSG se clasificaron segun el criterio siguiente:

$$\begin{array}{cc} t_{\beta-3} < 0{,}9 \text{ minutos} & \text{control} \\ 0{,}9 \text{ minutos} < t_{\beta-3} < 3 \text{ minutos} & \text{dudoso} \\ t_{\beta-3} > 3 \text{ minutos} & \text{patológico} \end{array} \qquad (8)$$

Esto supone un mínimo de un $5\,\%$ del tiempo con evidente desaturación de oxígeno para ser considerado patológico, lo que corresponde con un nivel severo de SAOS de 18 apnéas de 10 s por hora. Para el grupo de control el umbral corresponde a 5 apnéas por hora. En la Tabla 2 se muestra la clasificación de los fragmentos PSG.

Diagnóstico clínico	# sujetos	# fragmentos	Clasificación fragmentos PSG		
			# normal	# dudoso	# patológico
Normal	10	46	42	4	0
Patológico	11	59	28	20	11
Total	21	105	70	24	11

Tabla 2. *Clasificación fragmentos PSG*

Ahora el objetivo es clasificar estos fragmentos de una hora en función del número de DAPs por hora. Esta clasificación se realizó en base a dos índices, a partir de los DAP detectados con el método descrito en la sección 3.1, r_{DAP}, y considerando únicamente aquellos DAPs clasificados como apnéicos con la metodología presentada en 3.4, r^a_{DAP}.

Se calcularon las curvas ROC para ambos índices y se establecieron los umbrales óptimos en términos de máxima sensibilidad Se y especificidad Sp. Además se realizó un análisis estadístico no paramétrico de Wilcoxon de ambos índices para evaluar su poder discriminante entre grupos.

Puesto que finalmente estamos interesados en tener una clasificación de los pacientes, se definió un umbral de decisión para establecer cuando un paciente, con un número determinado de fragmentos patológicos de 1 hora , se considera patológico. Para ello se analizó el porcentage de tiempo de fragmentos patológicos con respecto al total en

función de r_{DAP} y r^a_{DAP}. El umbral se seleccionó para maximizar Se y Sp. Seis pacientes de los 21 se excluyeron en este análisis ya que la duración de las señales de ECG y PPG de aceptable calidad era menor de 4 horas. De los 15 restantes 8 pertenecían a pacientes SAOS y 7 a normales.

4. Resultados

Las características consideradas como mejores para la clasificación por el método wrap fueron: la media de HF normalizada en la ventana global ($\overline{\mathcal{P}}^{w_g}_{\text{HF}_n}$), la media del ratio LF/HF en la ventana global ($\overline{\mathcal{R}}^{w_g}_{\text{LF/HF}}$), la varianza de la señal d_{IIF} durante el DAP ($\sigma_{d^{w_d}_{\text{IIF}_n}}$) y la diferencia entre la media de d_{IIF} en la ventana de referencia con respecto a la ventana durante DAP ($\Delta\overline{d}_{\text{IIF}_n}{}^{w_r - w_d}$). En la Tabla 3 se muestran los resultados de la clasificación de los fragmentos PSG y de los sujetos. La inclusión de información HRV mejora la clasificación de los fragmentos de 1 hora en $12{,}3\,\%$ con valores de $Se = 72{,}7\,\%$ y $Sp = 80\,\%$. Además el análisis estadístico de Wilcoxon muestra un mayor poder discriminante entre patológicos y normales para r^a_{DAP} ($p = 0{,}0061$) que para r_{DAP} ($p = 0{,}0225$).

	Clasificación fragmentos PSG			Clasificación de sujetos		
Indice	Se (%)	Sp (%)	Precisión(%)	Se (%)	Sp (%)	Precisión (%)
r_{DAP}	81.8	64.3	66.7	75	71.4	73.3
r^a_{DAP}	72.7	80	79	87.5	71.4	80

Tabla 3. *Resultados de la clasificación*

En la Figura 2 se ven las curvas ROC que demuestran la ventaja de incluir información de HRV. En cuanto a la clasificación de sujetos, la mejora de precisión es de $6{,}7\,\%$ obteniendo valores de $Se = 87{,}5\,\%$ y $Sp = 71{,}4\,\%$.

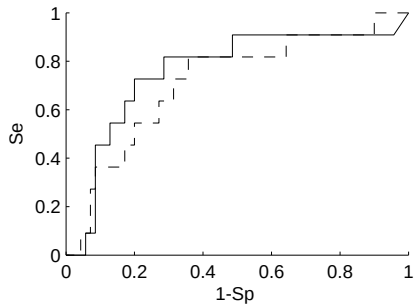


Figura 2. *Curvas ROC para r_{DAP} (línea punteada) y r^a_{DAP} (línea continua).*

5. Discusión y conclusiones

La señal PPG contiene información relacionada con el sistema cardiovascular asi como de la concentración de gases en la sangre. Esta señal presenta interesantes características que se pueden usar en la detección de episodios apnéicos. Sin embargo su elevada sensibilidad podría producir falsas detecciones y sobrestimar el número de apnéas. Generalmente, en la mayoría de estudios la PPG ha sido relacionada con la función cardíaca, dando como resultado una medida del Pulse Transition Time (PTT). PTT da una medida cuantitativa del tiempo que necesita la onda de pulso para viajar de una arteria a otra. Las apnéas producen un descenso en la PTT puesto que la activación simpática aumenta el ritmo cardíaco y la vasoconstricción, lo que provoca una aceleración de la onda de pulso. Sin embargo, otros eventos fisiológicos como la respiración lenta y las inspiraciones profundas [12] tambien producen variaciones en la PTT que pueden confundirse con activaciones simpáticas. El ritmo cardíaco aporta información relevante tanto en el dominio temporal como en el frecuencial para discriminar entre variaciones cardiovasculares leves y severas, como las que se producen en eventos apnéicos. Sin embargo los parámetros espectrales pierden sensibilidad en la discriminación de las apnéas cuando se emplean de forma aislada ya que no hay una exploración de los posibles eventos apnéicos como el que proporciona la detección de eventos DAP.

En conclusión, el análisis de la HRV mejora la utilidad diagnóstica de la PPG en los desordenes del sueño, de forma que la combinación de DAP y HRV podría ser una alternativa a las pruebas de cribado del SAOS con la ventaja de ser más simple y económica que la PSG. No obstante, son necesarios estudios más extensos para corroborar el potencial de la señal PPG junto con el análisis de la HRV en el diagnóstico de desordenes del sueño.

Referencias

[1] American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, vol. 109, pp. 704-712, 2002.

[2] T. Young, P. E. Peppard, D. J. Gottlieb. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 165, pp. 1217-1239, 2002.

[3] C. Guilleminault, A. Tilkian, W. C. Dement. The sleep apnea syndromes. *Annual Review of Medicine*, vol. 27, pp. 465-484, 1976.

[4] E. Gil, J. M. Vergara, P. Laguna. Detection of decreases in the amplitude fluctuation of pulse photoplethysmography signal as indication of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Biomed. Signal Process. Control*, 2008.

[5] J. Allen. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol. Meas.*, vol. 28, 2007.

[6] M. O. Mendez, E. Gil, J. M. Vergara, S. Cerutti, A. M. Bianchi, P. Laguna. Relationship among envelope fluctuations in PPG, HRV and apnea. *5th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations*, 2008.

[7] American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 153, pp. 866-878, 1996.

[8] D. Mortara. Digital filters for ecg signals. *IEEE Computer Society Press*, 1977, pp. 511-514.

[9] J. P. Martinez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, P. Laguna. A wavelet-based ecg delineator: Evaluation on standard databases. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 4, pp. 570-581, 2004.

[10] J. Mateo, P. Laguna. Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 50, no. 3, pp. 334-343, 2003.

[11] D. Pitson, A. Sandell, R. van den Hout, J. Stradling. Use of the pulse time as a measure of inspiratoy effort in patients with obstructive sleep apnea. *Eur. Respir. J.*, vol. 8, pp. 1669-1674, 1995. vol. 22, pp. 425-432, 2001.

[12] J. Allen, A. Murray. Age-realted changes in peripheral pulse timing characteristics at the ears, thumbs and toes. *Journal of Human Hypertension*, vol. 16, pp. 711-717, 2002.

Reducción de la Interferencia de Red Mediante Redes Neuronales Artificiales con Estrategia Widrow-Hoff Delta en Señales Biomédicas

J. Mateo[1], J.J. Rieta[2], R. Cervigon[1], C. Sanchez[1]

[1]Grupo de Innovación en Bioingeniería, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España
[2]Biomedical Synergy, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

Resumen

Este trabajo presenta un sistema para la eliminación de la interferencia de red en señales de electrocardiograma, el cuál está basado en una red neuronal artificial multicapa (RNA). El método propuesto consta de una estructura simple y creciente, similar a la red MADALINE (Multiple ADAptive LINear Element). Los coeficientes de la red son optimizados utilizando el algoritmo Widrow-Hoff Delta el cual requiere menor coste computacional que el algoritmo clásico back-propagation.

El método ha sido evaluado mediante la obtención del error cuadrático medio (MSE) y la relación señal interferencia (SIR). Haciendo uso de diferentes iteraciones, ha sido posible comparar los diferentes métodos clásicos (Filtros Notch, Filtros Notch adaptativos) con el sistema propuesto.

De esta comparación, puede sacarse como conclusión que el método propuesto es el que mejor preserva la forma de onda en la salida del sistema con una alta reducción de la interferencia respecto a las otras técnicas tradicionales, facilitando y mejorando procesamientos posteriores.

1. Introducción

El electrocardiograma (ECG) es un método de registro de la actividad eléctrica del corazón. La señal ECG es no estacionaria e incluye valiosa información clínica, pero, a menudo, esta información está corrompida por el ruido de red. Éste procede de las líneas de alimentación de los sistemas de medición, a pesar de una adecuada conexión a tierra, blindaje y del correcto diseño del amplificador. La eliminación de la interferencia de red suele ser necesaria como un preprocesamiento para mejorar las características de la señal para el diagnóstico [1]. En tiempo real, la interferencia de red sufre variaciones en un rango estrecho de frecuencias sobre la base de frecuencia de 50/60Hz (las especificaciones típìcas a este respecto son 50Hz$\pm$3 %). La respuesta de un filtro clásico diseñado para esa frecuencia de red no es adecuada cuando la frecuencia va variando, por lo que se hace necesario un filtrado adaptativo. Un filtro Notch (FN) de 50Hz rechaza un banda estrecha de frecuencias entorno a 50Hz. Estos métodos son fáciles de implementar a bajo costo, sin embargo, presentan algunos problemas, ya que causan distorsión de la señal debido a la supresión de información; se eliminan las componentes de frecuencia de la interferencia de red, pero también componentes de frecuencia de la señal. Widrow propuso un filtrado adaptativo [2] que no distorsiona tanto el espectro de frecuencias del ECG pero requiere una señal de referencia, lo que aumenta la complejidad de hardware y software [3–5]. Para resolver este problema, la comunidad científica ha estudiado diferentes estructuras adaptativas [6–11], pero obtienen un reducción de ruido inferior al método propuesto en este trabajo.

Para el objetivo propuesto, es necesario que el filtro permita eliminar la interferencia de red de la señal ECG preservando la forma de onda, para una interpretación correcta de la información clínica útil. Para ello se ha propuesto este sistema, que mejora con respecto a las tecnicas de filtrado antes mencionadas este aspecto. El metodo propuesto se basa en una red neuronal artificial (RNA) creciente que no ha sido utilizado todavía en la reducción de la interferencia de red en registros de ECG. El sistema tiene ventajas importantes: reducir el tiempo de procesado, bajar la distorsión de la señal de salida y posibilidad de utilización para otro tipo de señales biomédicas.

2. Materiales

Para este estudio se van a utilizar dos tipos de señales, unas provenientes de PhysioNet [12], y otras sintéticas. Se ha trabajado para todas las señales con una frecuencia de muestreo de 1kHz.

Los registros reales de ECG usados en el estudio provienen de PhysioNet y exhiben un amplio espectro de las morfologías de QRS. De las diferentes señales disponibles se ha elegido la MIT-BIH Noise Stress Test Database. Además, se han utilizado 550 registros de PhysioNet de diferentes bases de datos, con distintas patologías. A estas señales se les ha añadido interferencia de red con diferentes atenuaciones y con una oscilación de la frecuencía de 50Hz de un 3 % y ruido blanco. Por otro lado, a partir del programa Ecgsyn disponible en PhysioNet [12], se generan señales sintéticas que incluyen interferencia de red y ruido blanco. Con ello obtenemos 200 señales sintéticas para probar los diferentes métodos.

3. Método

El sistema propuesto se basa en una red neuronal artificial (RNA) multicapa, consistente inicialmente en una

estructura sencilla similar a la red neuronal ADALINE (ADAptive LINear Element) [13, 14], la cual es utilizada como estructura inicial debido a su simplicidad y facilidad de optimización usando el algoritmo de mínimos cuadrados promedio, LMS [15]. Está compuesta por tres capas: Una capa de entrada, una capa oculta y una capa de salida.

Esta estructura tiene una característica especial: crece mientras aprende, lo que significa que las neuronas en la capa oculta son una por una añadidas y sus pesos y bias adaptados mientras que los pesos de la capa de entrada que han sido previamente adaptados se congelan para conservar el aprendizaje de la red previamente obtenido. Este procedimiento se repite hasta obtener el funcionamiento deseado. Este mecanismo, aunque en ocasiones podría producir redes neuronales con un número sub-óptimo de neuronas en la capa oculta, permite estimar de manera aproximada el tamaño de la red requerido para llevar a cabo una determinada operación sin tener que entrenar completamente la red neuronal cada vez que se agrega una neurona en la capa oculta.

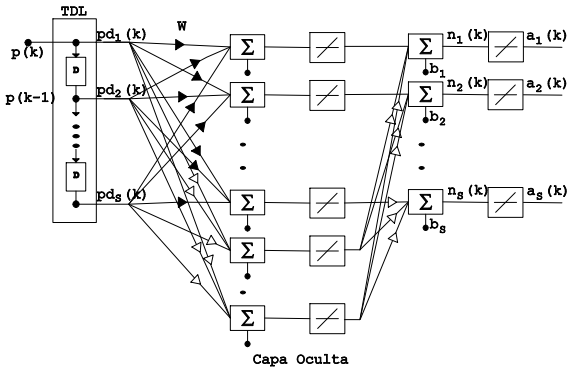


Figura 1: Red neuronal propuesta con dos neuronas en la capa oculta. Los pesos (w) en negro son constantes.

En todas las etapas la red neuronal es adaptada usando el algoritmo de Widrow-Hoff Delta el cual ha mostrado los mejores resultados en las pruebas realizadas. En la figura 1 se puede observar el sistema propuesto con más de una neurona añadida en la capa oculta.

3.0.1. Entrenamiento de la Red Neuronal

Se utiliza como prototipo una sola capa oculta en la red (figura 1). En esta figura, $P = p_i(k)$ es el vector de entrada, $Y = y_i(k)$ es el vector de salida construido a partir de los $a_i(k)$, $W = (w_{ij})$ la matriz de pesos entre la entrada y la capa oculta, $b = (b_{ij})$ la matriz de bias entre la capa oculta y la capa de salida. Por otro lado se define la función de error $e_i(k)$, como la diferencia entre la señal deseada, $t_i(k)$, y la actual salida de la red neuronal, $y_i(k)$. Se muestra en la ecuación 1:

$$e_i(k) = t_i(k) - y_i(k) \tag{1}$$

El procedimiento de inicialización se utiliza para seleccionar la mejor red para el entrenamiento. Se han seleccionado todos los pesos y bias iniciales entre -1 y 1, respectivamente. Estos valores se obtienen experimentalmente mediante la adaptación de la red con una sola pasada. Con esto se asegura que todos los pesos y bias iniciales estén bien adaptados (preoptimizados) antes de realizar la reducción de ruido.

3.0.2. Inicialización

El procedimiento de inicialización se utiliza para seleccionar la red más acertada para el entrenamiento. Widrow-Hoff Delta se utiliza en la mejora de la red sináptica de los pesos y bias para minimizar la función de coste. Se considera una red con una sola capa oculta, utilizando una función de activación sigmoidal. Se crean H redes candidatas con un número decidido de neuronas en la capa oculta, el número de candidato de la red H, es decidido por prueba y error. Para cada uno de los candidatos de red, la suma de los valores absolutos de la covarianzas se calculan mediante la siguiente ecuación.

$$F_j = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^{M-1} \left| \sum_{p=1}^{N} \left(y_{j,p} - \overline{y_j}\right)\left(e_{k,p} - \overline{e_k}\right) \right|, \quad j = 1, ..., H \tag{2}$$

donde $y_{j,p}$ es la salida candidata j ésima para el patrón de entrenamiento p. El parámetro $\overline{y_j}$ es la media de la salida oculta j ésima, $e_{k,p}$ es el error de salida para la k ésima salida considerando el patrón de entrenamiento de orden p ésimo y $\overline{e_k}$ es la media del error de salida para k salidas. A partir de esto, se selecciona la red con el máximo valor de covarianza F_j como la más prometedora red para la inicialización, la cual se entrena con la técnica de Widrow-Hoff Delta. El entrenamiento se realiza con registros ruidosos y no ruidosos de ECG.

3.0.3. Algoritmo de aprendizaje basado en Regla Widrow-Hoff Delta

La red propuesta es una red de aprendizaje supervisado que necesita conocer de antemano los valores asociados a cada entrada. Los pares de entrada/salida tienen la siguiente forma:

$$\{p_1, t_1\}, \{p_2, t_2\}, ..., \{p_Q, t_Q\} \tag{3}$$

donde p_Q es la entrada a la red y t_Q es su correspondiente salida deseada, cuando una entrada p es presentada a la red, la salida de la red es comparada con el valor de t que le es asociado. De acuerdo al procedimiento descrito en Widrow [16] el proceso de actualización de los pesos viene dado por la ecuación 4.

$$W(k+1) = W(K) + \alpha \frac{e(k)p(k)}{|p(k)|^2} \tag{4}$$

En esta ecuación, k representa la iteración actual del proceso de actualización, $W(k+1)$ es el siguiente valor que tomará el vector de pesos y $W(k)$ es el valor actual del vector de pesos. El error actual $e(k)$ es definido como la diferencia entre la respuesta deseada $t(k)$ y la salida de la red $a(k) = W^T(k)p(k)$ antes de la actualización. La variación del error en cada iteración es representada por [16]:

$$\Delta e(k) = -\alpha \frac{e(k)p^T(k)p(k)}{|p(k)|^2} = -\alpha e(k) \quad (5)$$

De esta forma, el error es reducido por un factor mientras los pesos van cambiando a medida que se presenta un valor de entrada. Cada vez que se presenta un nuevo patrón el ciclo de actualización se inicia nuevamente; el siguiente error es reducido por un factor α, y el proceso continua. Los valores iniciales del vector de pesos son usualmente escogidos como cero y se actualizan hasta que el algoritmo alcance convergencia.

Extendiendo el algoritmo a la actualización de las bias, se tiene:

$$b(k+1) = b(k) + \alpha e(k) \quad (6)$$

Los valores de los incrementos $\Delta W(k)$ y $\Delta b(k)$ se calculan con base en las derivadas parciales de la función del error medio cuadrático con respecto a pesos y bias respectivamente.

Se emplea un algoritmo de pasos descendientes aproximado, como el que utilizaron Widrow y Hoff; con este algoritmo calculando el gradiente en cada iteración (gradiente instantáneo) y no el gradiente verdadero, la función para el error medio cuadrático es:

$$e^2(k) = (t(k) - y(k))^2 \quad (7)$$

En la ecuación 7 $t(k)$ representa la salida esperada en la iteración k y $a(k)$ representa la salida de la red; el error cuadrático esperado ha sido reemplazado por el error cuadrático en la iteración k, por lo tanto en cada iteración se tiene un gradiente del error de la siguiente forma:

$$\left[\nabla e^2(k)\right]_j = \frac{\partial e^2(k)}{\partial w_{i,j}} = 2e(k)\frac{\partial e(k)}{\partial w_{i,j}} \; para \; j = 1, 2, ...R \quad (8)$$

y

$$\left[\nabla e^2(k)\right]_{R+1} = \frac{\partial e^2(k)}{\partial b} = 2e(k)\frac{\partial e(k)}{\partial b} \quad (9)$$

Los primeros R elementos del error son derivadas parciales con respecto a los pesos de la red (w), mientras que los elementos restantes son derivadas parciales con respecto a las bias (b) [16]. La aproximación de $\nabla e(k)$ encontrada en la ecuación 8 es reemplazada en la ecuación 4 que define el proceso de actualización de pesos; después de haber evaluado las derivadas parciales el proceso de actualización para la red Madeline propuesta puede expresarse mediante las ecuaciones 10 y 11:

$$w(k+1) = w(k) + 2\alpha e(k)p(k) \quad (10)$$

$$b(k+1) = b(k) + 2\alpha e(k) \quad (11)$$

El porcentaje de cancelación se puede incrementar optimizando los pesos de la red, por medio de un proceso de reentrenamiento de las matrices de pesos (W) y bias (b), una vez determinado el número de neuronas ocultas. Se parte de una estructura de tres capas, una capa de entrada, otra de salida y se iban añadiendo sucesivas neuronas en la capa oculta. Lo mejores resultados se obtuvieron con 42 neuronas en la capa oculta, a partir de este valor aumentaba la complejidad computacional y los valores de SIR y MSE no modificaban su valor.

4. Resultados

En este apartado se comparan las diferentes técnicas de eliminación de la interferencia de red más aceptadas por la comunidad científica con el método propuesto. El error cuadrático medio (MSE) se ha calculado mediante $MSE\left(\widehat{\theta}\right) = E\left\{\left(\widehat{\theta} - \theta\right)^2\right\}$, donde $\widehat{\theta}$ muestra la señal de salida del sistema y θ representa a la señal original. La línea de red ha sido simulada como una sinusoide a 50Hz pero también se han incluido modificaciones de la frecuencia de red entre 48.5Hz y 51.5Hz. La tabla 1 muestra MSE para diferentes anchos de banda (AB) (0.5Hz y 1.5Hz) para un filtrado Notch (FN), filtrado Notch Adaptativo (FNA) y RNA.

Tabla 1: Resultados medios obtenidos de MSE para un de ancho de banda de $0{,}5Hz$ y $1{,}5Hz$

AB	0.5 Hz			1.5 Hz		
Método	FN	FNA	RNA	FN	FNA	RNA
48.5 hz	47	23.4	6.8	41.8	31.6	15.5
49 Hz	46	22.7	6.2	38.5	30.4	13.9
49.5 Hz	34	21.8	5.9	20	29.5	12.5
50 Hz	3	1.32	1.3	3.5	2.1	1.5
50.5 Hz	33.5	21.7	5.6	19.4	29.2	12.4
51 Hz	46.5	21.9	6	39	30.6	14.1
51.5 Hz	47.5	23.6	6.5	41.05	21.9	16.2

Los resultados anteriores muestran que el filtro Notch consigue reducir la interferecia si está centrada a 50Hz, ya que se ha diseñado el filtro de una forma estática. El MSE de este filtro es mínimo a 50Hz, pero pasa a ser significativo si la interferencia de red no está centrada en 50Hz.

El valor de MSE para RNA es bastante pequeño y se mantiene casi constante, incluso en los cambios de frecuencia de las líneas de 50Hz, sólo a 51Hz el MSE pasa a ser significativo si el ancho de banda se incrementa por encima de 1.5Hz. En cambio, para el filtro Notch adaptativo el valor de MSE es mas elevado que el obtenido para RNA en todas las frecuencias. La diferencia entre ambos métodos es menor a la frecuencia de referencia 50Hz.

Además del MSE, se ha utilizado otro parámetro, la relación señal a interferencia (SIR), dada por la ecuación 12, con la cual se puede comprobar la eficacia de cada método para reducir ruido. En la expresión del SIR x_{in} representa el registro de entrada al sistema, x_{out} la salida y x el registro original sin ruido. En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos de SIR, donde se puede observar, que RNA consigue unos valores más elevados reflejando un mejor comportamiento frente a los métodos clásicos.

$$SIR = 20\log\left(\sqrt{\frac{E\{||x_{in} - x||^2\}}{E\{||x_{out} - x||^2\}}}\right) \qquad (12)$$

Tabla 2: Valores medios de SIR para todos los registros utilizados.

Método	FN	FNA	RNA
SIR	$14{,}8 \pm 2{,}3$	$15{,}2 \pm 0{,}3$	$18{,}2 \pm 0{,}3$

La figura 2 demuestra que la salida obtenida con el sistema basado en RNA consigue una mayor reducción de ruido que los otros sistemas.

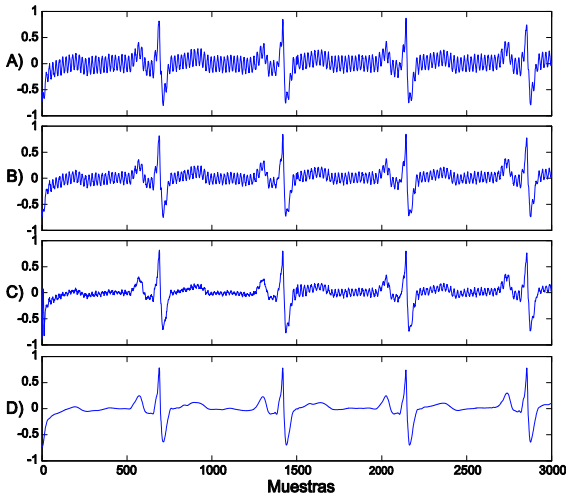


Figura 2: A. Señal de entrada . B. Filtrado Notch C. Filtrado Notch Adaptivo D. Filtrado RNA

5. Conclusiones

El siguiente trabajo muestra una herramienta alternativa para reducir el ruido en señales de electrocardiograma que puede facilitar el estudio y posterior análisis clínico.

El sistema está basado en una red neuronal artificial creciente y adaptativa, utilizable en aplicaciones de alta velocidad de procesamiento y con una implementación hardware sencilla.

La red neuronal propuesta obtiene, además de la mejor reducción de ruido, poca distorsión en la señal en comparación con otros sistemas ampliamente aceptados como Notch y Notch adaptativo y puede ser aplicada a diferentes tipos de señales cambiando pocos parámetros de dicha red.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, por el Patronato Universitario Cardenal Gil de Albornoz de Cuenca y por el proyecto TEC2007–64884 del Ministerio de Educación y Ciencia.

Referencias

[1] Sörnmo L, Laguna P. Bioelectrical Signal Processing in Cardiac an Neurological Applications. Elsevier Academic Press, 2005.

[2] Widrow B, Glover J, McCool JM, Kaunitz J, Williams CS, Hearn R, Zeidler JR, Dong E, Goodlin R. Adaptive noise cancelling: Principles and applications. Proc IEEE 1975; 63:1692–1716.

[3] Mitov I. A method for reduction of power line interference in the ECG. Medical Engineering Physics 2004; 26(10):879–887.

[4] Leski JM, Henzel N. ECG baseline wander and powerline interference reduction using nonlinear filter bank. Signals Processing 2005;85(4):781–793.

[5] Hejjel L. Supression of power-line interference by analog notch filtering in the ECG signal for heart rate variability analysis: To do or not to do. Diagnostic and Medical Technology 2004;.

[6] Ziarini AK, Konrad A. A nolinear adaptive method of elimination of power line interference in ECG signals. IEEE Trans Biomed Eng 2002;49(6):540–547.

[7] Bor-Shyh L, Nor-Shing L, Wan-Chi L, Fok-Ching C, Yue-Der L. Removing residual power-line interference using WHT adaptive filter. In 24rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, volume 1. 2002; 155–156.

[8] Martens S, Mischi M, Oei SG, Bergmans JWM. An improved adaptive power line interference canceller for electrocardiography. IEEE Trans Biomed Eng 2006; 53(11):2220–2231.

[9] Nimunkar, Arnit J, Tompkins WJ. Emd-based 60-hz noise filtering of the ecg. In 29rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2007; 1904–1907.

[10] Wu Y, Rangayyan RM, Zhouc Y, Ngd SC. Filtering electrocardiographic signals using an unbiased and normalized adaptive noise reduction system. Medical Engineering Physics Article in Press 2008;1–10.

[11] Lin YD, Hu YH. Power-line interference detection and suppression in ecg signal processing. IEEE Trans Biomed Eng 2008;55(1):354–357.

[12] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. Circulation 2000 (June 13);101(23):e215–e220. Circulation Electronic Pages: http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/101/23/e215.

[13] Hush R, Horne BG. Progress in supervised neural networks. IEEE Signal Processing Magazine 1993;10(1):8–39.

[14] Haykin S. Neural networks expand SP's horizons. IEEE Signal Processing Magazine 1996;13(2):24–49.

[15] Sanchez G, Toscano K, Nakano M, Perez H. A growing cell neural network structure with backpropagation learning algorithm. Telecommunications and Radio Engineering 2001; 56(1):37–45.

[16] Widrow B, Lehr MA. 30 years of adaptive neural networks: Perceptrons, madeline and backpropagation. Proc of IEEE 1990;78:1415–1442.

Estudio del Efecto del Umbral en la Entropía Muestral: Aplicación a la Variabilidad de Frecuencia Cardíaca

R. Goya Esteban[1,2], J.P. Marques de Sá[1,3], J.L. Rojo Álvarez [2], O. Barquero Pérez[1,2]

[1]Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad Rey Juan Carlos, Fuenlabrada, Madrid, España, {rebegoya,obarquero}@gmail.com, {joseluis.rojo}@urjc.es
[2]Instituto de Engenharia Biomédica, Porto, Portugal, {meb07028,meb07027}@fe.up.pt
[3]Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto, Porto, Portugal,{jmsa}@fe.up.pt

Resumen

Las medidas basadas en el cálculo de la entropía de las señales, tales como la entropía muestral (Sample Entropy, $SampEn$), han sido ampliamente utilizadas para cuantificar la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) en estratificación de riesgo cardíaco, bajo la hipótesis de que valores bajos de entropía son indicativos de enfermedades o de perturbaciones en los complejos mecanismos fisiológicos. Sin embargo, en diversos estudios se han obtenido valores mayores de entropía en pacientes con determinadas patologías que en sujetos sanos. En este trabajo, utilizamos la $SampEn$ para medir la VFC de sujetos sanos y de pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC), con el propósito de discriminar entre ambos grupos y de caracterizar la pérdida de variabilidad debida a la edad. Concluimos que el ajuste de un valor umbral r fijo en el algoritmo, en lugar su ajuste convencional como porcentaje de la desviación estándar de la señal, mejora las capacidades de discriminación entre sujetos sanos y pacientes con IC, y además permite cuantificar con mayor nitidez la pérdida de VFC debida a la edad en sujetos sanos.

1. Introducción

La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) es un potente marcador del estado del control cardiovascular por parte del sistema nervioso autónomo. Dado el alto contenido informativo de esta señal, se han llevado a cabo numerosas tentativas de caracterizarla mediante índices medidos en la misma utilizando técnicas de procesado digital. Durante los últimos años, se han propuesto en este escenario un gran numero de métodos y técnicas no lineales, tanto basados en la Teoría del Caos, como en el análisis fractal de las series temporales y en principios de Teoría de la Información. En este último grupo se incluyen algoritmos representativos tales como la entropía aproximada (*Aproximate Entropy*, $ApEn$) y la entropía muestral (*Sample Entropy*, $SampEn$). La primera fue propuesta por Pincus [1] para medir el nivel de irregularidad de las series temporales, y ha sido extensamente utilizada para caracterizar la VFC, tanto en adultos como en fetos [2, 3, 4]. La segunda es una modificación del algoritmo de cálculo original de la $ApEn$, que pretende superar sus limitaciones [5].

Sin embargo, los resultados numéricos obtenidos en la literatura no siempre son coincidentes con la idea subyacente de que valores bajos de índices de entropía corresponderían a estados patológicos o a trastornos de la regulación homeostática [6, 7]. Hasta la fecha, la mayor parte de los trabajos en los que se han aplicado estas medidas de entropía fijan los parámetros libres de los algoritmos de cálculo a valores previamente indicados en la literatura, en concreto, el parámetro umbral r se fija a una cantidad relativa a la varianza de cada señal bajo estudio. En este trabajo, hemos estudiado la influencia de la elección de estos parámetros en la evaluación de la pérdida de VFC debida a la edad, así como la caracterización de la VFC de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC), teniendo como objetivo una discriminación fiable entre sujetos sanos y sujetos patológicos utilizando la $SampEn$.

La estructura del trabajo es como sigue. En primer lugar, se introducen los algoritmos de la $ApEn$ y de la $SampEn$. A continuación, se presentan las bases de datos utilizadas en el estudio y los experimentos realizados utilizando la $SampEn$. Tras presentar los resultados de discriminación y efecto de edad, se incluyen las conclusiones.

2. Algoritmos ApEn y SampEn

Si bien teóricamente la caracterización de la VFC de las series de intervalos RR podría llevarse a cabo utilizando medidas clásicas de entropía, tales como la entropía Kolmogorov-Sinai y variantes, estas medidas presentan algunos inconvenientes en su aplicación práctica. De una parte, exhiben un comportamiento divergente, y de otra no siempre son capaces de distinguir algunos procesos con complejidad diferenciada [1]. Con el propósito de superar estas limitaciones, Pincus formuló un familia de estadísticos, conocida como $ApEn$, para el análisis eficiente de la información contenida en series temporales cortas y ruidosas.

Para el cálculo de la $ApEn$ es necesario la especificación previa de dos parámetros: la dimensión embebida m, que es la longitud de los vectores a ser comparados, y el valor umbral del ruido r.

El procedimiento para el cálculo de la $ApEn$, dadas N muestras de una serie temporal, es como sigue:

Se obtienen los vectores $\mathbf{x}(1), ..., \mathbf{x}(N-m+1)$, definidos por $\mathbf{x}(i) = [u(i), ..., u(i+m-1)]$, para $i = 1, ..., N-m+1$. La distancia entre dos vectores $\mathbf{x}(i)$ y $\mathbf{x}(j)$, $d[\mathbf{x}(i), \mathbf{x}(j)]$, se define como la máxima diferencia, en módulo, entre sus respectivas componentes escalares, esto es:

$$d[\mathbf{x}(i), \mathbf{x}(j)] = \max_{k=1,...,m} (|u(i+k-1) - u(j+k-1)|)$$

Basada en esta distancia, se define la siguiente medida de correlación:

$$C_i^m(r) = N^m(i)/(N-m+1)$$

donde $N^m(i)$ cuenta, para un vector dado $\mathbf{x}(i)$, el número de veces que $d[\mathbf{x}(i), \mathbf{x}(j)] \leq r$ para $j = 1, ..., N-m+1$. A continuación, se calcula la media del logaritmo natural de $C_i^m(r)$ para todo i:

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

Finalmente, se define la $ApEn(m,r)$ y su estadístico asociado $ApEn(m,r,N)$ como

$$ApEn\,(m,r) = \begin{cases} \lim\limits_{N\to\infty} & \left[\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)\right] \text{ para } m > 0 \\ \lim\limits_{N\to\infty} & \left[-\Phi^1(r)\right] \text{ para } m = 0 \end{cases}$$

$$ApEn(m,r,N) = \begin{cases} \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) & \text{para } m > 0 \\ -\Phi^1(r) & \text{para } m = 0 \end{cases}$$

La $ApEn$ cuantifica la verosimilitud de que series de patrones que son parecidos para m observaciones, no continúen siendo parecidas en la siguiente comparación creciente. Por lo tanto, series con patrones repetitivos obtendrán valores de $ApEn$ más bajos, mientras que series menos predecibles obtendrán valores de $ApEn$ más altos.

Varias propiedades de la $ApEn$ hacen que este estadístico sea apropiado para el análisis de datos fisiológicos [3]:

1. No es necesario un numero número grande de muestras en la señal para obtener estimaciones razonables (30^m muestras son suficientes).
2. Es robusta frente a datos atípicos.
3. Se ve poco afectada por ruido de magnitud inferior a *r*.
4. Es aplicable tanto a procesos estocásticos, como deterministas o mixtos, ya que se obtienen valores finitos en todos los casos.

Sin embargo, tal y como el propio Pincus relató [2], debido a la comparación de cada vector consigo mismo y para evitar la ocurrencia del $\ln(0)$ en el algoritmo de cálculo, la $ApEn$ es un estadístico sesgado. Este sesgo hace que la $ApEn$ sea dependiente de la longitud de los datos, efecto que tiende a 0 cuando $N \to \infty$. Además, en algunos casos, la $ApEn$ carece de consistencia relativa, si bien preserva está propiedad en el rango estadísticamente válido de los pares (m, r). Por esta razón, su utilización ha proporcionado buenos resultados en numerosos estudios.

Tratando de mejorar el algoritmo de la $ApEn$ para superar sus limitaciones, Richman y Moorman [5] desarrollaron el estadístico $SampEn$, el cual no realiza autocomparaciones. Asimismo, la $SampEn$ presenta dos diferencias adicionales respecto a la $ApEn$: en primer lugar, únicamente son considerados los $N-m$ vectores de longitud m en ambas etapas del proceso de cálculo; en segundo lugar, la medida de probabilidad se obtiene como el logaritmo natural de la probabilidad condicionada, y no como la razón de las sumas logarítmicas.

El algoritmo de la $SampEn$ se calcula siguiendo los siguientes pasos:

$B_i^m(r)$ se define como $(N-m-1)^{-1}$ veces el número de vectores $\mathbf{x}_m(j)$ parecidos a $\mathbf{x}_m(i)$ (en relación a *r*) donde $j = 1...N-m$ con $j \neq i$. La media de $B_i^m(r)$ para todo i se calcula como

$$B^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r)$$

De forma similar, $A_i^m(r)$ se define como $(N-m-1)^{-1}$ veces el número de vectores $\mathbf{x}_{m+1}(j)$ parecidos a $\mathbf{x}_{m+1}(i)$ (en relación *r*) donde $j = 1...N-m$ con $j \neq i$. La media de $A_i^m(r)$ para todo i se calcula como

$$A^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r)$$

Finalmente, $SampEn(m,r)$ y su estadístico asociado $SampEn(m,r,N)$ se definen como sigue:

$$SampEn(m,r) = \lim_{N\to\infty} \{-\ln[A^m(r)/B^m(r)]\}$$

$$SampEn(m,r,N) = -\ln[A^m(r)/B^m(r)]$$

La $SampEn$ ofrece mayor independencia respecto a la longitud de los datos, así como consistencia relativa en más situaciones que la $ApEn$. Al mismo tiempo, mantiene las características originales de la $ApEn$ que la hacen apropiada para el estudio de señales fisiológicas.

3. Bases de Datos y Análisis con SampEn

El estadístico $SampEn$ se utilizó para evaluar la VFC a partir de señales de intervalos RR obtenidas en registros Holter de 24 horas, procedentes de sujetos sanos y de pacientes con IC. Ambos conjuntos de registros fueros obtenidos de la base de datos Physionet [8]. Los datos procedían de registros pertenecientes a 72 sujetos sanos, de edades comprendidas entre los 20 y los 76 años, y de 44 pacientes con IC, de edades comprendidas entre los 22 y los 79 años. Todos los registros fueron preprocesados para eliminar artefactos, latidos mal identificados y latidos ectópicos. Además, los intervalos RR menores de 200 ms y mayores de 2000 ms fueron excluidos, así como aquellos que diferían más de un 20 % del intervalo RR previo o subsecuente [9].

	SampEn(3,15)	SampEn(1,0.1DE)
Sanos	1.00±0.23	1.09±0.27
IC	0.51±0.26*	1.37±0.36*

Tabla 1. *Media ± DE de la SampEn para ambos métodos. El símbolo * indica variación significativa (p<0.001) entre sujetos sanos y sujetos con IC.*

Dado que la elección de los parámetros libres en los métodos de entropia es crucial para su funcionamiento, en primer lugar se analizó la influencia de la selección de estos parámetros en el comportamiento de la $SampEn$, con el objetivo de maximizar la separación entre sujetos sanos y pacientes con IC. Para este propósito, se evaluaron un conjunto de posibles valores para $m = 1, 2, 3$. En relación al parámetro r, la $SampEn$ se calculó de acuerdo con dos métodos:

1. El parámetro r como un cierto porcentaje de la desviación estándar (DE) de cada serie de datos, que es el método utilizado convencionalmente en la literatura [2, 5, 6, 7] (con $r = r' * DE$, donde $r' = [0.1, 0.15, 0.2]$).
2. El parámetro r fijado como un porcentaje de la desviación estándar media de todos los registros (de los sujetos sanos y de los pacientes), lo cual implica emplear un valor de r fijo para todos los registros (utilizando $r = 10, 15, 20$).

Este último método se justifica en [4], donde se obtuvieron mejores resultados en la caracterización de la VFC Fetal con la elección de un parámetro r fijo, independiente de la DE de cada registro.

También se estudiaron las capacidades discriminativas del estadístico para distinguir entre sujetos jóvenes y sujetos mayores, dividiendo para ello las bases de datos de sujetos sanos en dos grupos (grupo joven, de 20 a 50 años, y grupo mayor, de 51 a 80 años).

Finalmente, se hizo una división de todos los registros de los sujetos sanos en seis grupos diferentes, de acuerdo con la edad de los pacientes, y se calculó la $SampEn$ para cada uno de los grupos con el propósito de analizar la evolución del estadístico en personas sanas. La relación del estadístico con la edad fue analizada utilizando la regresión lineal de la $SampEn$ respecto a la edad, y obteniendo la pendiente (variación del estadístico por año) y su coeficiente de determinación, en este caso tanto para los sujetos sanos como para los sujetos con IC.

4. Resultados

La Tabla 1 muestra la combinación de los parámetros m y r que consiguieron mayor discriminación para cada método. La utilización de un valor umbral r fijo para todos los registros, en lugar del uso más extendido de r como porcentaje de la DE de cada señal, proporcionó una mejor discriminación entre los sujetos sanos y los sujetos con IC. Además, se obtuvieron valores mayores de la $SampEn$ para sujetos sanos que para sujetos con IC, lo cual concuerda con la idea de la pérdida de VFC en condiciones patológicas, mientra que utilizando r como un porcentaje de la DE de cada serie de datos se obtuvieron mayores valores de $SampEn$ para los pacientes con IC que para los sujetos sanos. La razón de estos resultados podría ser que los pacientes con IC poseen una desviación estándar menor que los pacientes sanos (ver Tabla 2), y por lo tanto, al dividir cada registro por su desviación estándar, las diferencias relativas entre las muestras podrían no quedar equitativamente preservadas. Fijando r de forma relativa a la DE de cada registro en el algoritmo de cálculo, los registros pertenecientes a sujetos sanos son escalados por valores mayores que los registros de los sujetos con IC, lo cual no afecta únicamente a la amplitud de los datos, sino también a la diferencia relativa entre las muestras. Posteriormente, tanto los registros de sujetos sanos, como los registros de pacientes con IC son comparados respecto al mismo valor fijo r'. Por otro lado, debido a la diferencia considerable de valores entre las DE de ambos grupos, se obtuvo una discriminación similar utilizando la DE (p <0.001) y el índice $SampEn$ con un valor umbral r fijo.

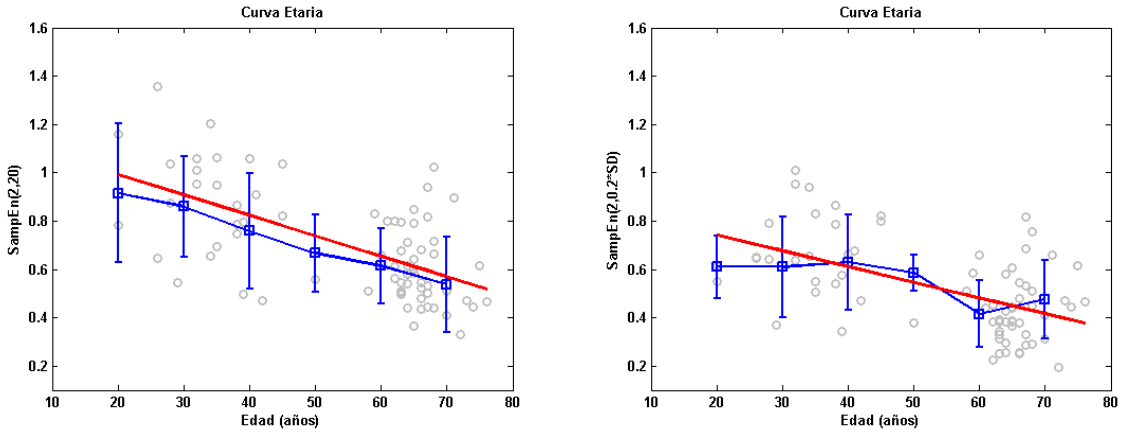
	DE
Sanos	136.84±32.67
Sanos-Jovenes	136.20±35.51
Sanos-Mayores	137.20±31.36
IC	66.98±38.87

Tabla 2. *Desviación estándar de los diferentes grupos. Media ± DE.*

Para los grupos de jóvenes y mayores, las combinaciones de parámetros m y r que consiguieron una mayor discriminación, para cada método, se muestran en la Tabla 3. En este caso, ambos métodos proporcionaron valores mayores de la $SampEn$ para los sujetos jóvenes que para los sujetos mayores, debido a que los valores de DE para ambos grupos son similares (ver Tabla 2), y por lo tanto, en el método 1 de obtención del parámetro r, la DE ya no interfiere en el cálculo del grado de irregularidad de las señales. Además, en este caso, no fue posible discriminar entre ambos grupos utilizando únicamente la DE de cada grupo ya que es similar para ambos, mientras que sí fue posible con el índice $SampEn$. La Tabla 4 y la Figura 1 muestran los resultados del índice $SampEn$ para cada grupo de edad. Se encontró que con el parámetro r obtenido por el método 2 era posible cuantificar la pérdida de variabilidad debida a la edad en sujetos sanos, lo cual no fue posible con el parámetro r obtenido por el método convencional, debido a que no mostró ninguna una tendencia fija (creciente o decreciente), esta cuantificación tampoco fue posible utilizando únicamente la DE de cada grupo de edad. La regresión lineal (ver Tabla 5) no mostró correlación entre la edad y la variación de los valores de la $SampEn$ para los sujetos con IC.

5. Conclusiones

Utilizando un valor umbral fijo para r en el algoritmo de la $SampEn$ se ha obtenido una representación más clara de la pérdida de la VFC para pacientes con IC, así como del decrecimiento gradual de la VFC y de la $SampEn$ con



(a) (b)

Figura 1. *Evolución de la $SampEn$ con la edad. Los círculos representan el valor de la $SampEn$ para cada sujeto, los cuadrados la $SampEn$ media para grupo de edad, las barras la desviación estándar de cada grupo de edad y la linea recta es la recta de regresión. (a) Para r fijo. (b) Para r como porcentaje de la desviación estándar de cada registro.*

	SampEn(2,20)	SampEn(2,0.2DE)
Jovenes	0.87±0.23	0.66±0.18
Mayores	0.61±0.13*	0.43±0.14*

Tabla 3. *Media ± DE de la SampEn para ambos métodos. El símbolo * indica variación significante ($p<0.001$) entre sujetos jóvenes y sujetos mayores.*

Edad(años)	SampEn(2,20)	SampEn(2,0.2DE)
20-30	0.91±0.29	0.61±0.13
31-40	0.86±0.21	0.68±0.21
41-50	0.76±0.24	0.63±0.20
51-60	0.67±0.16	0.58±0.07
61-70	0.61±0.15	0.42±0.14
71-80	0.54±0.20	0.47±0.16

Tabla 4. *Evolución de la SampEn con la edad. Media ± DE para ambos métodos.*

	Var. índice/año	r^2
Sanos		
SampEn(2,20)	-0.0085	0.3653*
SampEn(2,0.2DE)	-0.0065	0.2935*
IC		
SampEn(2,20)	-0.0011	0.0036
SampEn(2,0.2DE)	-0.0125	0.1857

Tabla 5. *Resultados de la regresión linear de la SampEn respecto a la edad. El símbolo * indica variación significativa ($p<0.001$).*

la edad. Asimismo, se han obtenido indicios de que podría construirse una curva de pérdida de la VFC debida a la edad para sujetos sanos. Para este último propósito serán necesarios futuros estudios con un número mayor de registros clínicos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Proyecto de Investigación TEC-2007-68096-C02-TCM del Ministerio de Educación y Ciencia.

Referencias

[1] Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity Proc. Natl. Acad. Sci. 1991;88:2297-2301.

[2] Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? Am J Physiol Heart Circ Physiol 1994;35:1643-1656.

[3] Pincus SM. Assesing serial irregularity and its implications for health. Annals New York Academy of Sciences 2001; 954:245-267.

[4] Marques-de S JP. Characterization of fetal heart rate using approximate entropy. IEEE Computers in Cardiology 2005;32:671-673.

[5] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. Am J Physiol Heart Circ 2000;278:2039-2049.

[6] Signorini, M. and Ferrario, M. and Marchetti, M. and Marseglia, A. Nonlinear analysis of heart rate variability signal for the characterization of cardiac heart failure patients. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2006;1(1):3431-3434.

[7] Costa, Madalena and Goldberger, Ary L. and Peng, C.-K. Multiscale entropy analysis of biological signals. Phys. Rev. E 2005; 71:021906.

[8] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. Circulation 2000 101(23):e215-e220.

[9] Malik M, Cripps T, Farrell T, Camm A. Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. a comparison of different data-processing methods. Medical and Biological Engineering and Computing 1989;27:603-621.

Lempel-Ziv Complexity Analysis of Spontaneous Brain Activity in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

A. Fernández[1], J. Quintero[2], R. Hornero[3], C. Gomez[3], J. Escudero[3], P. Zuluaga[4] T. Ortiz[1]

[1] Centro de Magnetoencefalografía Dr. Perez-Modrego, Universidad Complutense de Madrid, Spain

[2] Servicio de Psiquiatría, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain

[3] Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Spain

[4] Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad Complutense de Madrid, Spain

Abstract

Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is defined as the most common neurobehavioral disorder of childhood but to date an objective diagnostic test is not available. Whole-head magnetoencephalographic recordings were obtained from 14 diagnosed ADHD patients and 14 healthy control subjects during a resting condition. Lempel-Ziv complexity (LZC) values were obtained for 5 sensor groups: Anterior, Central, Left Lateral, Right Lateral, and Posterior. LZC scores were significantly higher in controls, with the maximum value in Anterior region. A combination of "Age" and "Anterior" LZC variables allowed the classification of ADHDs and controls with 93% sensitivity and 79% specificity. Controls showed an age-related monotonous increase of LZC scores in all sensor groups, while ADHDs exhibited a non-significant tendency to decreased LZC scores

1. Introduction

Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is defined by the American Psychiatric Association as the most common neurobehavioral disorder of childhood. Diagnostic guidelines identify the core symptoms of ADHD as "inattentiveness, impulsivity and hyperactivity". These guidelines also acknowledge that there is no objective test or marker for ADHD, although several lines of investigation converge in a so-called fronto-striatal or fronto-parietal dysfunction considered to be a prevalent (but not exclusive) explanatory hypothesis [1]. Magnetoencephalography (MEG) is the magnetic counterpart of EEG and represents an entirely non-invasive procedure for brain analysis in children. MEG has been scarcely utilized in ADHD investigation and, to the best of our knowledge, the diagnostic sensitivity and specificity of this technique has never been tested. Recently, non-linear analysis has been applied to MEG and EEG signals trying to improve the traditional quantitative power-spectrum approach . A branch of these non-linear estimates of brain activity is complexity analysis. Several complexity estimates have been applied to EEG and MEG: Correlation Dimension, First Lyapunov Exponent, Lempel-Ziv Complexity (LZC), etc. Parameters of EEG-MEG complexity usually estimate the predictability of brain oscillations and/or the number of independent oscillators which generate the observed signals [2]. Amongst those, LZC is an estimate of systems complexity adequately suited for the analysis of biomedical signals [3]. LZC was successfully employed to quantify the relationship between brain activity patterns and depth of anaesthesia [4], to analyse neural discharges [5], in epileptic seizure EEG time series data [6], and to analyse spontaneous MEG data in a population of Alzheimer's disease (AD) patients [7]. The latter study is a precedent of current investigation since AD patients exhibited a significantly reduced pattern of LZC, supporting Goldberger's theory of complexity loss in aging and disease [8]. Consequently, this study was aimed to further investigate the relationship among age, pathology, and complexity in a population of ADHDs and healthy controls. According to the above-mentioned literature we hypothesize a pattern of reduced LZC values in ADHD, specially in anterior brain regions. An age effect might be expected as well, since previous studies showed a sustained increase of frontal EEG complexity along aging process[2].

2. Methods and Materials

2.1. Subjects

The clinical group comprised 14 male (mean age, 9.43 ± 1.22 years; range 8-12) children and adolescents recruited from the surrounding community. Inclusion criteria were: hyperactive, inattentive, and impulsive behaviors that were impairing at least 2 settings and a Conners' Parents Hyperactivity rating greater than 2 SD above age- and sex-specific means. The *DSM-IV* diagnosis of ADHD was based on the Parent Diagnostic Interview for Children and adolescents. Exclusion criteria were a full-scale IQ of less than 80, evidence of medical or neurological disorders on examination or by clinical history, Tourette disorder, or any other axis I psychiatric disorder requiring treatment with medication at study entry. A total of 14 healthy children (mean age, 10.36 ± 1.48 years, range 8-13) matched for gender, handedness, and education were recruited from the community. Screening included an initial telephone interview, parents scales, in-person assessment including physical and neurological examinations including handedness, and clinical history obtained by a child and adolescent psychiatrist. The institutional review board approved the research protocol, and written informed consent and assent to participate the study were obtained from parents

and children, respectively at each MEG examination. Healthy volunteers and patients were not currently participating in treatment studies and were not paid to participate.

2.2. Data Collection

MEGs were acquired with a 148-channel whole-head magnetometer (MAGNES 2500 WH®, 4D Neuroimaging, San Diego, CA) placed in a magnetically shielded room at "Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego" (Madrid, Spain). Subjects were in an awake but resting state with their eyes closed and under vigilance control during the recording. They were asked to avoid blinking and making movements. For each subject, five minutes of MEG signal were acquired at a sampling frequency of 678.17 Hz, using a hardware band-pass filter of 0.1-200 Hz. Afterwards, these recordings were down-sampled by a factor of 4 (169.549 Hz). Artefact-free epochs of 20 seconds (see below) were selected off-line. Finally, these epochs were filtered between 1.5 and 40 Hz and copied to a computer as ASCII files for further complexity analysis.

2.3. LZC Calculation

LZC is a nonparametric measure for finite sequences related to the number of distinct substrings and the rate of their occurrence along the sequence, with larger values corresponding to more complexity in the data [4]. *LZC* analysis is based on a coarse-graining of the measurements, so the MEG recording must be transformed into a finite symbol string. In this study, we used the simplest way: a binary sequence conversion (zeros and ones). By comparison with a threshold T_d, the original data are converted into a 0-1 sequence. We used the median as the threshold T_d due to its well-known robustness to outliers. The binary string obtained is scanned from left to right and a complexity counter $c(n)$ is increased by one unit every time a new subsequence of consecutive characters is encountered in the scanning process. The complete computational algorithm of $c(n)$ is described in [4]. In order to obtain a complexity measure which is independent of the sequence length n, $c(n)$ should be normalized [4]. In general, $b(n)=n/log_2(n)$ is the upper bound of $c(n)$ for a binary sequence [3]. Thus, $c(n)$ can be normalized via $b(n)$: $C(n)=c(n)/b(n)$. The normalized *LZC*, $C(n)$, reflects the arising rate of new patterns along with the sequence.

2.4. Data Reduction and Analysis

A LZC-normalized score was obtained for each channel and participant. Thus, 148 LZC scores per subject were submitted to statistical analyses. Due to the relatively high number of independent variables and the relatively reduced sample (14 + 14), a dimensionality problem might appear during data analysis. In order to prevent such problem the initial 148 LZC scores were averaged into 5 regions: Anterior, Central, Left Lateral, Right Lateral, and Posterior, which are included as default sensor groups in the 4D-Neuroimaging source analysis software. Repeated-measures ANOVA and linear regression models were employed to explore potential regional effects and to analyse the relationship between LZC scores and Age variable. The logistic regression model was utilized in order to select those variables that may assist to classify children into ADHD or Control groups. Our data derive from an unmatched or separate sampling case-control. The implication of this fact is that inferences about the intercept parameter are not possible without knowledge of the sampling fractions τ_1 and τ_0, while the remaining parameters may be estimated using the methods developed for cohort data. We used, for the intercept parameter α, the estimator $\alpha^* = \alpha + \ln\left(\tau_1 / \tau_0\right)$, being α the intercept parameter estimator from cohort model .

3. Results

3.1. 3.1 Regional Effects

Means and standard deviations of LZC scores for ADHDs and Controls in the five regions are shown in Table 1. First, we noticed that means of Controls are greater than those of ADHDs in all regions. Moreover, for both groups the Anterior LZC is higher than the scores of the remaining four regions. This assertion was statistically proven through a repeated measures ANOVA with two factors, Region (Anterior, Central, Left Lateral, Right Lateral, and Posterior) and Group (ADHD versus Control). Results showed that LZC scores were significantly modified by the main effects of Region ($F_{4,104}$ = 33,31; p< 0.01), Group ($F_{1,26}$ = 8.502; p< 0.01), and the interaction between both variables ($F_{4,104}$ = 2.53; p< 0.05). In order to identify Region x Group differences, the post-hoc Bonferroni correction was applied. Post-hoc tests showed significant differences when Anterior and Central were compared with Left Lateral, Right Lateral and Posterior regions (all of these p-values were lower than 0.05). These effects indicated higher Anterior and Central LZC values and were valid for ADHD and Control groups. In addition, Anterior LZC scores were significantly higher than Central scores, but only within Control group (p=0.005).

		Anterior	Central	Left Lateral	Right Lateral	Posterior
ADHD	Mean	0.5898	0.5752	0.5396	0.5511	0.5095
	SD	0,0308	0,0354	0,0249	0,0208	0,0839
Control	Mean	0.6257	0.6049	0.5604	0.5670	0.5650
	SD	0,0249	0,0246	0,0285	0,0295	0,0277

Table1. Means and SD of LZC scores.

3.2. Age Effects

Figure 1 displays scatter diagrams and regression lines representing the differential correlation among LZC scores and Age in ADHDs and controls. For ages greater or equal than 9 years, Anterior scores are higher for

Controls than for ADHDs, and such difference increases as a function of Age (see Figure 1 top). Analogous results were obtained for the rest of regions. Regression coefficients, their p-values and correlation coefficients are shown in Table 2. A positive slope-coefficient indicates that LZC increases with Age in Control group, where all p-values are significantly different from zero. On the other hand, for ADHDs all p-values are not significantly different from zero, but the slope coefficients are negatives (except Left lateral, but its value is near zero 0.0001) indicating an opposite tendency to controls. These results suggest that Age exerts a significant and diagnostic-dependent influence on LZC scores and consequently we must include this variable in each logistic regression model.

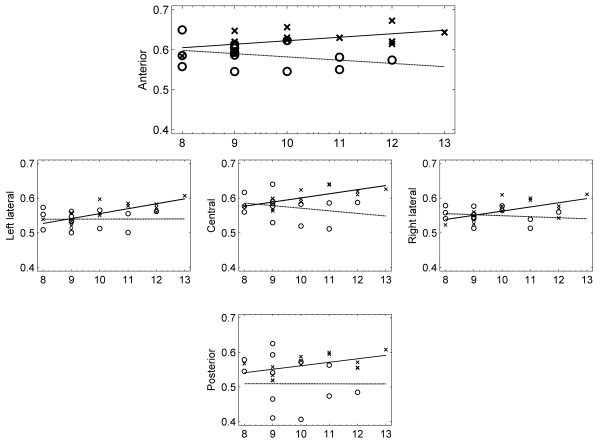


Figure 1. *Scatter diagrams and regressions lines of LZC scores versus Age, plotted for the 5 sensor groups. Black crosses and solid lines correspond to Control group, while open circles and dotted-lines correspond to ADHDs*

	Anterior	Central	Left	Right	Posterior
ADHD	-0.0081 p=0.2594 r=-03233	-0.0074 p=0.3728 r=-0.2581	0.0001 p=0.9781 r=0.0080	-0.0029 p=0.5554 r=-0.1725	-0.0001 p=0. 9957 r=-0.0015
Control	0.0087 p=0.042 r=0.5272	0.0119 p=0.0035 r=0.7231	0.0141 p=0.0022 r=0.7431	0.0120 p=0.0199 r=0.6123	0.0100 p=0.0444 r=0.5437

Table 2. *Slope-coefficients of the five regions regression lines, their p-values and correlation coefficients (r).*

3.3. Logistic Regression Analyses

Previous to the undertaking of a variable selection process, two types of predictor variables were considered: "Age" which was included by default in all models (see above), and the LZC scores obtained for each region. The variable selection process began with an univariate analysis for each LZC variable. According to Hosmer & Lemeshow [9], we used a *p*-value of 0.25 for the likelihood ratio test (*LRT*) as a screening criterion to select candidate variables for every multivariate model. Four variables (p-Anterior= 0.002, p-Central= 0.037, p-Left= 0.178, and p-Posterior= 0.032) demonstrated a significant predictive power in the univariate analysis. Among those, a multivariate stepwise procedure only selected Anterior region as final candidate (see Figure 2). The logistic model including Age and Anterior variables was called Model 1. The model-building process continued by ascertaining the correct scale in the logit for Age and Anterior variables. The analysis showed evidence of linearity in both cases. Finally we searched for an Age × Anterior interaction. The interaction (p= 0.015) significantly improved Model 1. Therefore, a new model including Age, Anterior, and Anterior x Age variables was fitted and named Model 2. The Nagelkerke R^2 goodness-of-fit statistic for Model 2 was 0.645, thus representing that about 64% of the "variation" in the dependent variable (ADHD vs. Control) was explained by the logistic model. The area under the receiver operating curve (ROC) was 0.898. Models 1 and 2 share the same specificity (78.6%), and the three incorrectly classified controls were identical in both cases. It is important to note that ages of incorrectly classified controls were not randomly distributed. The three misclassified children were ranked at the lowest values of controls' age distribution (8 and 9 years). Model 1 sensitivity was 85.7%, while the sensitivity of Model 2 was 92.9%. Again, it is important to note that the additional patient correctly classified by Model 2 was 8 years old. These facts manifest the critical importance of Age for the performance of the logistic models. Overall, the discriminant capability of models is more accurate for older children, as it was previously demonstrated by the linear regression analyses (see Table 2). This Age influence is well addressed by the 100% specificity of Model 2 for children older than 9 years (see scatter diagram of Anterior region in Figure 1).

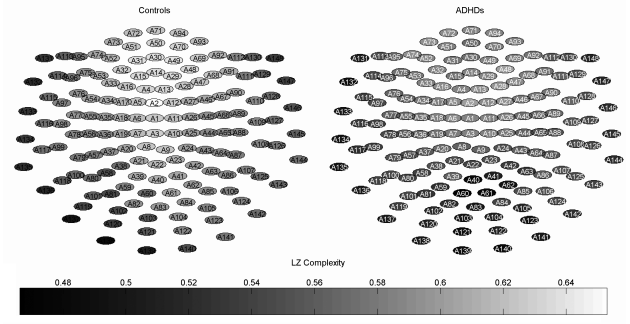


Figure 2.. *Average LZC values in ADHD patients and control subjects for all channels, from A1 to A148, and displayed in a color scale*

4. Discussion

The implications of our results are twofold. First, a combination of "Age" and "Anterior" LZC variables allows the classification of ADHDs and controls with a high sensitivity (93%) and a relatively high specificity (78.6%). Second and more importantly, the age-related evolution of complexity scores exhibits a totally divergent tendency in ADHDs and controls. Controls show a significant monotonous increase of LZC scores, so that

maximum values are obtained at the age of 12 years. On the contrary ADHDs show a non-significant tendency to decreased LZC scores as a function of age. Such divergence is more pronounced in Anterior region and exerts a dramatic influence on the discriminant capability of the statistical model, since all controls older than 9 years are correctly classified, thus attaining a 100% specificity. Our results support the evidence of frontal hypoactivation in drug-naïve ADHDs. According to Dickstein et al's [10], drug-naïve patients manifest a pattern of lower activation in frontal, prefrontal, and parietal regions. The complexity of brain activity as measured by means of EEG-MEG signals has been considered as intimately dependent on the integrity of brain connectivity [11]. This interpretation is well supported by our own data and studies of EEG complexity during brain development [2]. Such studies reveal that complexity increases monotonously from early childhood to adulthood in all brain regions. More importantly, the evolution of EEG-MEG complexity seems to parallel white-matter maturation of white-matter. White matter volume increases monotonously from childhood to young adulthood, and this augmentation seems to be mostly attributable to the myelinization of cortico-cortical axons [12]. In their reports Sowell and coworkers demonstrated a sustained process of brain growth (specially at frontal and posterior-temporal sites) that continues after the postadolescent years. Emerging from this body of evidence, it might be claimed that the sustained increase of EEG-MEG complexity observed from childhood to young adulthood is closely linked to the process of white-matter increase and myelinization, the mechanisms that ensure brain connectivity. According to our findings the development of ADHDs' complexity diverges from that of healthy controls and such divergence might imply an altered or delayed. This point of view is supported by the recent publication of Shaw et al's study [13] on ADHDs' cortical maturation. ADHDs' and controls' patterns of brain development were similar specially in primary motor and sensory areas but with pronounced differences in timing. Such significant maturational delay was more evident at prefrontal sites, where it was estimated in 5 years. Shaw et al inferred that ADHD is characterized by a delay rather than by a deviance of cortical maturation which is more prominent in the prefrontal cortex.

Findings presented in this work are limited by the small sample size, and further longitudinal and cross-sectional studies should be carried out to confirm the predictive diagnostic power of LZC scores in ADHD patients. Notwithstanding, our results offer additional support to the maturational delay hypothesis and may help to improve the understanding of the neuropathological mechanism involved in ADHD.

Acknowledgements

This study was granted by Lilly.

References

[1] Biederman J, Faraone SV. Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 6 Suppl 1, 2002, S7-16 (ISSN: 1557-1246).

[2] Anokhin AP, Birbaumer N, Lutzenberger W, Nikolaev A, Vogel F. Age increases brain complexity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* vol 99, 1996, pp 63-8 (ISSN: 0013-4694).

[3] Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. IEEE Trans Inform Theory vol 22, 1976, pp 75–81(ISSN: 0018-9448).

[4] Zhang XS, Roy RJ, Jensen EW. EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. IEEE Trans Biomed Eng vol 48, 200, pp 1424-33 (ISSN: 0018-9294).

[5] Amigo JM, Szczepanski J, Wajnryb E, Sanchez-Vives MV. Estimating the entropy rate of spike trains via Lempel-Ziv complexity. Neural Comput vol 16, 2004, pp 717-36 (ISSN: 0899-7667).

[6] Radhakrishnan N, Gangadhar BN. Estimating regularity in epileptic seizure time-series data. A complexity-measure approach. *IEEE Eng Med Biol Mag* vol 17, 1998, pp 89-94 (ISSN: 0739-5175).

[7] Gomez C, Hornero R, Abasolo D, Fernandez A, Lopez M. Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients. *Med Eng Phys* vol 28, 2006, pp 851-9 (ISSN: 1350-4533).

[8] Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging* vol 23, 2002, pp 23-6 (ISSN: 0197-4580).

[9] Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression.John Wiley & Sons,Inc. Wiley-Interscience; 1989 (ISBN: 10158-0012).

[10] Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry vol* 47, 2006, pp 1051-62 (ISSN: 0021-9630).

[11] Sporns O, Tononi G, Edelman GM. Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics. *Neural Netw* vol 13, 2000, pp 909-22 (ISSN: 0893-6080).

[12] Sowell ER, Trauner DA, Gamst A, Jernigan TL (2002): Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol* 44:4-16 (ISSN: 0012-1622).

[13] Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* vol 104, 2007, pp 19649-54 (ISSN: 0027-8424).

Caracterización de la dinámica multifractal del sistema nervioso autónomo relacionada con isquemia de miocardio inducida

R. Magrans[1,2], P. Gomis[1,2], P. Caminal[1,2], G. Wagner[3]

[1] Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB), Dpto. ESAII, Univ. Politècnica de Catalunya, Barcelona, España, {rudys.magrans, pedro.gomis, pere.caminal}@upc.edu

[2] CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

[3] Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA, galen.wagner@duke.edu

Resumen

En este trabajo se presenta un estudio cuantitativo para caracterizar la respuesta compleja del sistema nervioso autónomo (SNA) frente a situaciones de isquemia de miocardio mediante análisis multifractal. Se utilizaron parámetros obtenidos del espectro multifractal $\tau(q)$, y del espectro de singularidades $f(\alpha)$ de la variabilidad del ritmo cardiaco (intervalos RR) de pacientes sometidos a angioplastia trasluminar percutánea. Los espectros $\tau(q)$ y $f(\alpha)$ fueron calculados por el método de los módulos máximos de la transformada wavelet continua. Se utilizaron series RR de electrocardiograma (ECG) de 19 sujetos con oclusión en la arteria coronaria derecha (RCA) durante 5 min previos, 5 min durante y 5 min posteriores a la oclusión coronaria. Los resultados obtenidos sobre señales RR de corta duración demuestran el comportamiento multifractal de las señales, y además la correlación existente en las fluctuaciones dadas por un exponente de singularidad que varía entre 0.51 y 0.64 para cada una de las situaciones estudiadas y que se traduce en una menor complejidad en el SNA.

1. Introducción

Varios trabajos experimentales han inferido que las oclusiones coronarias activan la respuesta aferente de las terminaciones nerviosas cardiacas simpáticas produciendo una respuesta refleja simpática [1]. Sin embargo, pocos estudios han evaluado la respuesta compleja, no lineal, del sistema nervioso autónomo (SNA) debido a isquemia transitoria miocárdica producida por oclusión de arterias coronarias [2].

La angioplastia coronaria trasluminar percutánea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, *PTCA*), que se utiliza para aumentar la luz de las arterias coronarias con placa arteroesclerótica, ocluye totalmente la arteria por un lapso de tiempo. Esta técnica ha resultado un buen modelo para evaluar la isquemia de miocardio. Para observar cambios de la variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) durante isquemia producida por PTCA se han utilizado técnicas en el dominio de la frecuencia, representaciones tiempo-frecuencia, y uso de técnicas DFA (*detrend fluctuation analysis*) [2].

Una vertiente actual para la cuantificación de la HRV consiste en el análisis multifractal de la señal RR del ECG. Diversos estudios han sugerido que la HRV tiene una dinámica no lineal y una naturaleza fractal cuyo comportamiento complejo podría explicarse a partir de la teoría que describe los modelos caóticos. Como respuesta de un sistema complejo, el ritmo cardiaco normal tiene características caóticas, especialmente fractales, es decir, la estructura del ritmo es auto-similar al ser medida en distintas escalas temporales. Varios grupos de investigación han propuesto que una reducción en la complejidad de sistemas de control fisiológicos ocurre durante enfermedades o en la vejez [3][4].

El análisis multifractal describe la distribución de los diferentes exponentes de singularidad α de una función mediante el cálculo del espectro multifractal $\tau(q)$ [5]. Existen diversas metodologías para el cálculo de la función $\tau(q)$ [6].

Una de las demostraciones de las propiedades multifractales de un objeto consiste en observar un cambio en la pendiente de $\tau(q)$ cerca de $q=0$, que es el responsable a su vez de la dispersión en el espectro de singularidades $f(\alpha)$. Cambios en la curvatura de $\tau(q)$ sugieren fractalidad, de modo que si la señal es monofractal $\tau(q)$ no presenta cambio de pendiente, y $f(\alpha)$ está formado por un único punto; en cambio para una señal multifractal $\tau(q)$ es no lineal [7]. Es por esto que se plantea que $\tau(q)$ puede revelar aspectos de la dinámica cardiaca [8].

El objetivo del trabajo es determinar la complejidad del sistema cardiaco en pacientes sometidos a PTCA, por medio de índices que permitan cuantificar las propiedades multifractales de las funciones $\tau(q)$ y $f(\alpha)$.

2. Materiales y métodos

2.1. Base de datos

Se utilizó la base de datos Staff3, adquirida en el Charleston Medical Center, West Virginia, que consta de señales de electrocardiograma (ECG) de pacientes sometidos a PTCA sobre diferentes arterias coronarias [9]. Esta base de datos se caracteriza por periodos de oclusión coronaria considerablemente mayores de lo usual, de 2 a 9 min (4.5 ± 1.25 min). Se seleccionó un grupo de 19 sujetos con oclusión en la arteria coronaria derecha (RCA). Se escogió la derivación del ECG con mejor relación señal a ruido para detectar las ondas y calcular los intervalos RR, que fueron luego filtrados utilizando un algoritmo que elimina los artefactos o latidos ectópicos y se re-muestrearon a una frecuencia de

3 Hz utilizando "splines" cúbica. Se analizó la serie RR durante las etapas de pre-PTCA, PTCA, y post-PTCA, de aproximadamente 5 minutos de duración en cada caso.

2.2. Cálculo de las medidas $\tau(q)$ y $f(\alpha)$

El formalismo multifractal fue introducido para proporcionar una descripción estadística de medidas singulares como las dimensiones fractales generalizadas D_q, y $f(\alpha)$; sin embargo tiene importantes limitaciones, está pensado para medidas singulares, pero en una situación tan corriente como funciones que tengan comportamientos singulares y regulares, este formalismo no tiene aplicación práctica [5][6].

El cálculo de las medidas multifractales se realizó por el método de los Módulos Máximos de la Tranformada Wavelet Continua (*Continuos Wavelet Transform Modulus Maxima, CWTMM*), que permite obtener las características del exponente de singularidad α, y de los espectros $\tau(q)$ y $f(\alpha)$ [6]. Se escogió como wavelet madre para el análisis la segunda derivada de la función Gaussiana, conocida como sombrero mexicano (*Mexican Hat*) definida matemáticamente como [10]:

$$\psi(t) = (1-t^2)e^{-\frac{t^2}{2}} \tag{1}$$

Los módulos máximos se definen como [10]:

$$\frac{d\left|W_\psi[u](k,s)\right|^2}{dk} = 0 \tag{2}$$

Es decir, en cada escala *s*, se busca el máximo local para todo tiempo o espacio *k (k=0, …, K-1)*.

Dado que las medidas multifractales tratan de investigar el comportamiento de los objetos no solo a diferentes escalas, sino también para diferentes momentos estadísticos *q*, se define la función de partición *z(q,s)* como la suma de las q potencias de los módulos de los máximos locales de la transformada wavelet en la escala *s* [11]:

$$z(q,s) = \sum_{\ell \in L(s)} \left(\left| W_\psi[u](k,s') \right|^q \right)_{(t,s') \in \ell, s' \le s} \tag{3}$$

Donde $q \in [-10, 10]$ es el vector de momentos estadísticos, $L(s)$ es el conjunto de líneas máximas ℓ en las escalas $s' \le s$, y $W\psi[u]$ es la transformada wavelet de la señal *u* usando una wavelet madre de tipo ψ.

A partir de z(q,s) definimos el espectro multifractal como [11]:

$$\tau(i_q) = \frac{\ln(z(i_q, i_s))}{\ln(s)} \tag{4}$$

Donde $z(i_q,i_s)$ es la función de partición para el momento de orden *q* en la escala *s*.

Por último $f(\alpha)$, quien describe la distribución estadística del exponente α se define como [11]:

$$f(\alpha) = \min\left\{\alpha(i_q)(q) - \tau(q)\right\} \tag{5}$$

Siendo $\alpha(q) = \frac{d\tau(q)}{dq}$.

Las asíntotas de $\tau(q)$ permiten encontrar el valor de los puntos extremos del espectro multifractal. $f(\alpha)$ es una función convexa de α, y siempre es tangente a la recta de pendiente unidad en el punto $q = 1$ [7].

2.3. Análisis mediante regresión lineal simple. Definiciones.

El análisis de regresión es una técnica estadística que tiene como objetivo establecer modelos matemáticos para representar formalmente las relaciones de dependencia existente entre un conjunto de variables estadísticas. Se adapta a una amplia variedad de situaciones, y puede utilizarse para explorar y cuantificar la relación entre una variable llamada dependiente (*Y*) y una o más variables llamadas independientes (X_1, X_2, ..., X_k), así como para desarrollar una ecuación lineal con fines predictivos.

Un diagrama de dispersión ofrece una idea bastante aproximada sobre el tipo de relación existente entre dos variables. El problema de la metodología de la regresión lineal simple es el de encontrar una recta que ajuste a la nube de puntos (x_i, y_i) del diagrama así dibujado, y que pueda ser utilizada para predecir los valores de *Y* a partir de los de *X*. La ecuación general de la recta de regresión será entonces de la forma $Y = a + bX$, donde *a* es la ordenada en el origen (valor de Y cuando X=0) y *b* la pendiente de la recta que mejor ajusta la nube de puntos. Se pretende encontrar los coeficientes *a* y *b* tales que:

$$\min \sum_{i=1}^{n} (Y_i - a - bX_i)^2 \tag{6}$$

La varianza de *Y* es:

$$S_Y^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2}{n} \tag{7}$$

y constituye un estimador de la dispersión de la variable *Y* respecto a su esperanza *E*[*Y*].

Por su parte la covarianza de *n* valores (x_1, y_1), (x_2, y_2),… de (*X*, *Y*) indica si la posible relación entre dos variables es directa o inversa.

$$S_{XY} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) \tag{8}$$

Aplicamos pues un análisis de regresión lineal simple a la medida $\tau(q)$; con los parámetros *b*, S_y^2, y S_{XY} definidos intentaremos cuantificar el grado de linealidad de la función $\tau(q)$, considerando que cambios en la curvatura de $\tau(q)$ sugieren multifractalidad y por ende una mayor complejidad en el sistema [8].

Por último, se define un nuevo índice *"RP"* como el cociente entre la pendiente b_1 de la función $\tau(q)$ en el

intervalo [-10; 0] y la pendiente b_2 de $\tau(q)$ entre [0; 10]. Matemáticamente sería:

$$RP = \frac{b_1}{b_2} \quad (9)$$

Si:

- $b_1=b_2$, $RP=1$, lo que significa que la función $\tau(q)$ es una línea recta (señal monofractal, y muy poca complejidad en el sistema de medida).
- $b_1>b_2$, $RP>1$, cambio de pendiente en $\tau(q)$ alrededor de q=0. Mientras mayor sea el valor de RP mayor comportamiento no lineal tendrá $\tau(q)$, y por ende mayor complejidad.
- $b_1<b_2$, $RP<1$, esta condición no debe darse pues $\tau(q)$ es una función de concavidad negativa. Funciones $\tau(q)$ de concavidad positiva no son de interés.

El cálculo de b_1 y b_2 se realiza mediante regresión lineal, tal y como se explicó anteriormente.

Definimos matemáticamente los parámetros que se usarán para cuantificar las propiedades multifractales de $f(\alpha)$. Estos son:

- Ancho o dispersión $\Delta\alpha$ de la función $f(\alpha)$:

$$\Delta\alpha = \alpha(q_{\min}) - \alpha(q_{\max}) \quad (10)$$

- Valor α_m del exponente α alrededor del cual se concentra el espectro $f(\alpha)$.

$$\alpha_m = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\alpha_i \quad (11)$$

donde n es el número de puntos del espectro $f(\alpha)$.

- Área A del rectángulo que enmarca el espectro de singularidades.

$$A = \Delta\alpha \cdot \Delta f(\alpha) \quad (12)$$

Siendo $\Delta f(\alpha) = \max\{f(\alpha)\} - \min\{f(\alpha)\}$

- Valor del exponente α cuando $q=2$, $\alpha(q=2)$, relacionado con el conocido exponente de Hurst H, y con el exponente de escalamiento α del análisis DFA [8]. Cuando $\alpha(q=2)<0.5$ se dice que hay un comportamiento anti-correlado, $\alpha(q=2)=0.5$ se corresponde con un comportamiento incorrelado, mientras que $\alpha(q=2)>0.5$ corresponde a un comportamiento correlado [8].

3. Resultados

En las tablas 1 y 2 se presentan los valores promedios de los parámetros calculados, y que serán utilizados para cuantificar las propiedades multifractales (no lineales) de $\tau(q)$ y $f(\alpha)$.

La figura 1 muestra como están distribuidos los valores de los parámetros calculados para el conjunto de pacientes estudiados durante pre-PTCA; se observa gran variabilidad en los valores de los parámetros S_y^2 y S_{xy}, por lo cual decidimos excluirlos del análisis.

Índice	b	S^2_y	S_{xy}	RP
pre	0.66 ± 0.16	16.77 ± 7.48	23.21 ± 5.54	2.19 ± 0.81
PTCA	0.88 ± 0.18	29.07 ± 11.50	30.70 ± 6.17	2.39 ± 0.66
post	0.92 ± 0.22	32.55 ± 14.15	32.24 ± 7.63	2.53 ± 1.03

***Tabla 1**. Valores promedios de los parámetros obtenidos del análisis de regresión lineal a la función τ(q).*

Índice	Δα	α_m	α(q=2)	A
pre	0.58 ± 0.17	0.67 ± 0.16	0.51 ± 0.14	0.51 ± 0.18
PTCA	0.80 ± 0.17	0.88 ± 0.17	0.62 ± 0.17	0.75 ± 0.20
post	0.84 ± 0.22	0.92 ± 0.22	0.64 ± 0.19	0.76 ± 0.20

***Tabla 2**. Valores promedios de los parámetros obtenidos del análisis de la función f(α).*

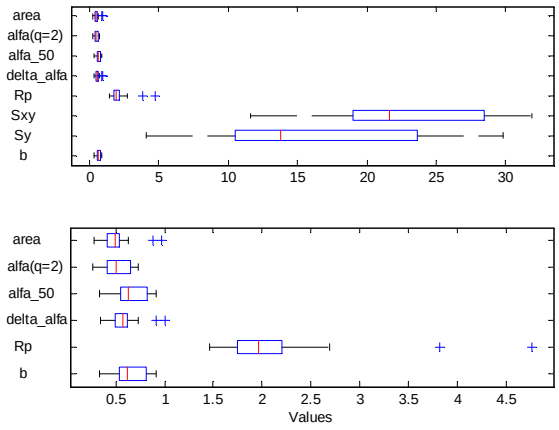


***Figura 1**. Distribución de los valores de los parámetros calculados durante pre-PTCA. El comportamientote estadístico de estos es similar para las situaciones PTCA y post-PTCA.*

A continuación se visualizan los espectros promedios para el grupo de 19 sujetos estudiados, donde se observa la dependencia del exponente de singularidad $\alpha(q)$, el correspondiente espectro multifractal $\tau(q)$, y el espectro de singularidades $f(\alpha)$ con q.

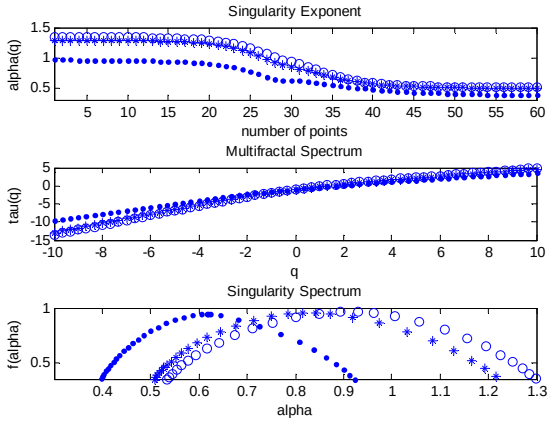


***Figura 2.** Exponente de singularidad α(q), espectro multifractal τ(q) y espectro de singularidades f(α) promedios del grupo de 19 sujetos durante pre-PTCA(•), PTCA (*), y post-PTCA (○).*

4. Discusión

En la figura 2, el cambio en la curvatura del espectro multifractal $\tau(q)$ calculado muestra claramente que la serie RR, en cada una de las situaciones estudiadas, tiene características multifractales, y por tanto la función $\alpha(q)$ no tiene un valor constante, sino que está formada por un conjunto de exponentes diferentes los cuales se utilizan para caracterizar cada uno de los subconjuntos.

Los resultados obtenidos muestran que durante situaciones pre-PTCA el valor de los parámetros *b, y RP* calculados de la recta de regresión de la función $\tau(q)$ es menor que los obtenidos para el período PTCA (*ver Tabla 1*), lo cual sugiere que $\tau(q)$ durante PTCA tiene un comportamiento menos lineal respecto al período pre-PTCA (*ver figura 2*).

Por otra parte, el espectro de singularidades $f(\alpha)$ muestra valores diferentes de cero para un amplio rango de exponentes de singularidad α, es decir, $\Delta\alpha$ es igual a 0.58 ± 0.17, 0.80 ± 0.17, y 0.84 ± 0.22 para los períodos pre-PTCA, PTCA, y post-PTCA respectivamente; lo que evidencia una vez más el comportamiento multifractal de las señales RR analizadas.

El parámetro α_m calculado muestra que durante pre-PTCA los valores del espectro de singularidades $f(\alpha)$ cercanos a uno (dimensiones fractales próximas a la unidad) se concentran alrededor del valor 0.67 ± 0.16 del exponente de singularidad α; lo que significa que los subconjuntos caracterizados por estos exponentes locales son dominantes estadísticamente. El valor de este parámetro es mayor en los períodos PTCA y pos-PTCA (0.88 ± 0.17, y 0.92 ± 0.22 respectivamente), lo que se puede comprobar visualmente en la figura 2.

Así mismo para $q=2$, las fluctuaciones están caracterizadas por un $\alpha \approx 0.51$ para pre-PTCA, mientras que para PTCA y post-PTCA, el valor de α es mayor; lo que sugiere que las fluctuaciones en la dinámica de la serie RR pre-PTCA están menos correladas. Aunque en sentido general predomina un comportamiento correlado.

Al igual que ocurrió con los parámetros utilizados para cuantificar el grado de no linealidad en el espectro multifractal, el valor de los parámetros ($\Delta\alpha$, α_m, $\alpha(q=2)$, y A) calculados del espectro de singularidades también es mayor durante situaciones de isquemia que antes del momento de realizar la prueba.

5. Conclusiones

Aunque los resultados obtenidos en el cálculo de los parámetros utilizados para cuantificar las propiedades multifractales y no lineales de las funciones espectro multifractal y espectro de singularidades no mostraron cambios significativos durante la oclusión coronaria respecto al período pre-PTCA, usando las señales RR de muy corta duración (aproximadamente 5 min. de señal en cada caso), ha quedado demostrado el comportamiento multifractal de la HRV como proceso fisiológico altamente complejo.

La interpretación de los valores de los parámetros y curvas obtenidas indica que estamos en presencia de señales RR correspondientes a sujetos que evidentemente presentan algún tipo de patología cardiaca dado por la correlación existente traducida en una menor complejidad en el sistema.

Recomendamos utilizar series RR de mayor duración, procedentes de otras bases de datos donde los registros sean de larga duración; o bien utilizar otras técnicas como por ejemplo movimiento Browniano multifraccional (*multifractional Brownian motion MBM*).

Agradecimientos

El trabajo está enmarcado en el proyecto TEC 2007-63637 del Ministerio de Educación y Ciencia. Agradecemos a la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya por la beca BCC2007 concedida a uno de los autores del trabajo.

Referencias

[1] Malliani A, Schwartz J, Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. Am J Phys, vol 217, 1969, pp 703-709.

[2] Gomis P, Caminal P, Vallverdú M, Warren S, Wagner G. "Non-linear dynamic analysis of the cardiac rhythm during transient myocardial ischemia". Biomedizinische Technik, vol 51, No 3, 2006, pp 178–181.

[3] Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease?. .*Neurobiology of Aging* vol 23, 2002, pp 23-26.

[4] Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of complexity and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *The Journal of the American Medical Association JAMA*, vol 267, sup 13, 1992, pp 1806-1809.

[5] Mallat S, Hwang WL. Singularity Detection and Processing with Wavelets. *IEEE Transactions on Information Theory*, vol 38, sup 2, 1992, pp 617-643.

[6] Arneodo A, Bacry E, Muzy JF. The thermodynamics of fractals revisited with wavelets. *Physica A*, vol 213, 1995, pp 232-275.

[7] Solé RV, Manrubia SC. Orden y caos en sistemas complejos. Fundamentos. *Edicions UPC*, 2001.

[8] Ivanov PCh, Amaral LAN, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Stanley HE, Struzik ZR. From 1/f noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics. *Chaos*, vol 11, sup 3, 2001, pp 641-652.

[9] Wagner G, Sörnmo L, Petterson J, Pahlm O, Lander P, Warren S. STAFF studies steering Staff. Durham, NC, USA 1997 (www.ctnbestpractices.org/duccs/projects/staff-studies).

[10] Addison PS. Wavelet transforms and the ECG: a review. *Physiological Measurement*, vol 26, 2005, pp 155-199.

[11] Faghfouri A, Kinsner W. Local and Global Analysis of Multifractal Singularity Spectrum through Wavelets. *IEEE Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering CCECE*, 2005, pp 2163-2169.

Mecanismo de armonización HL7v3 / CEN/ISO 13606 basado en arquetipos

R. Somolinos Cristóbal[1], J.A. Fragua Méndez[1], M.A. González de Mingo[1], M. Pascual Carrasco[1], E. Pregigueiro Soto[1], P. García Sagredo[1], M. Carmona Rodríguez[1], A. Muñoz Carrero[1]

[1] Laboratorio de Bioingeniería y Telemedicina, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España, {rsomolinos,jfragua,magonzalez,mpascual,epregigueiro,psagredo,montse,amunoz}@bioing.cph.es

Resumen

Tras muchos años trabajando en la normalización de Historias Clínicas Electrónicas (HCE) sin gran éxito, últimamente se han asentado las soluciones HL7v3 y CEN/ISO 13606 gracias a un nuevo enfoque orientado al doble modelo y a la separación entre información y conocimiento. Ambas alternativas poseen puntos en común y surge la necesidad de armonizarlas para que no queden aisladas. En esta comunicación se presenta un mecanismo de armonización para hacer conversiones sin pérdida de información de estructuras de HL7v3 a estructuras de EN13606 utilizando arquetipos basados en una adaptación del modelo de arquetipos de la norma EN13606.

1. Introducción

La Historia Clínica Electrónica (HCE) es uno de los temas de investigación de mayor relevancia en Telemedicina en las últimas décadas. Han sido muchos los proyectos, prototipos y estándares desarrollados. Sin embargo, actualmente no se ha alcanzado aún una solución global. No obstante, se ha avanzado mucho en estos años y existen varias propuestas que destacan sobre el resto como son la norma EN13606 del CEN y HL7v3.

La interoperabilidad es un aspecto fundamental que todo sistema de HCEs debe cumplir. Se distinguen dos tipos de interoperabilidad: funcional y semántica. La interoperabilidad funcional consiste en dos o más sistemas intercambiando información, de tal forma que ésta sea entendible por un operador humano en la recepción. La interoperabilidad semántica persigue que la información intercambiada sea directamente entendible por los sistemas, y por tanto pueda ser procesada automáticamente por los mismos.

Los sistemas de HCEs requieren un procesado automático de la información, por lo que necesitan ser interoperables semánticamente. El grado de interoperabilidad dependerá del nivel de acuerdo al que hayan llegado previamente el transmisor y el receptor. Esto nos lleva a la necesidad de una normalización en la transmisión de las HCEs.

En las últimas décadas han sido muchos los intentos de elaborar una norma con esta finalidad, pero no han tenido éxito. En los últimos años se ha propuesto un cambio conceptual en el desarrollo de estas normas a través del paradigma de separación de información y conocimiento y el doble modelo información/conocimiento.

2. Modelo dual información/conocimiento

El entorno de la clínica médica posee unas características especiales que han provocado que un gran número de sistemas de HCEs fracasaran. El principal motivo de estos fracasos se debe a que el entorno médico está sometido a una alta velocidad de cambio en el dominio del conocimiento y los sistemas desarrollados no separaban, desde su diseño, información y conocimiento. Por lo que estos sistemas resultaron poco flexibles ante cambios en el dominio, difícilmente mantenibles y quedaban obsoletos rápidamente. Como solución a este problema surgió la idea del doble modelo [1], que separa conceptualmente desde el diseño la información del conocimiento.

Por conocimiento se entiende aquellos hechos o afirmaciones que son válidos de forma universal para todos los casos. Mientras que por información se entiende aquellas afirmaciones específicas sobre un caso particular. La afirmación "Juan Pérez tiene una arritmia" es información, mientras que "el corazón se divide en aurículas y ventrículos" es conocimiento médico. El conocimiento son afirmaciones estables, pero puede modificarse ante nuevos descubrimientos o avances. En Medicina, la velocidad de cambio del conocimiento es bastante alta y los sistemas de HCEs deben estar preparados para afrontar estos cambios.

Las nuevas normas basadas en el doble modelo información/conocimiento cambian radicalmente su diseño respecto a las anteriores normas (Figura 1). Se van a distinguir dos actores principales: desarrolladores y expertos del dominio. Los desarrolladores son personal tecnológico que se encargan de diseñar los sistemas y los expertos del dominio son el personal científico que va a utilizar los sistemas en cuestión. El modelo dual se basa en dos modelos: de referencia y de arquetipos. El modelo de referencia representa las estructuras que se utilizan para albergar la información, mientras que el modelo de arquetipos se utiliza para generar las estructuras que guardan el conocimiento del dominio, que son los arquetipos.

Los desarrolladores son los encargados de diseñar el modelo de referencia y el modelo de arquetipos. Para la creación del modelo de arquetipos se requiere una colaboración estrecha con los expertos del dominio, ya

que los expertos son los que realmente conocen el dominio y los que tendrán que crear posteriormente los arquetipos para representar el conocimiento sin ayuda de los desarrolladores y basándose en el modelo de arquetipos. Un arquetipo es la definición de una combinación jerarquizada de componentes del modelo de referencia, al cual restringe (dando sus nombres, tipos de datos posibles, valores por defecto, cardinalidad, etc), para modelar conceptos clínicos del dominio del conocimiento. Bajo este concepto, cuando se produzca un cambio en el conocimiento, bastará con crear un nuevo arquetipo (o modificar uno ya existente) y seguir almacenando (o transmitiendo) la información según el modelo de referencia, acorde a partir de este momento al nuevo arquetipo.

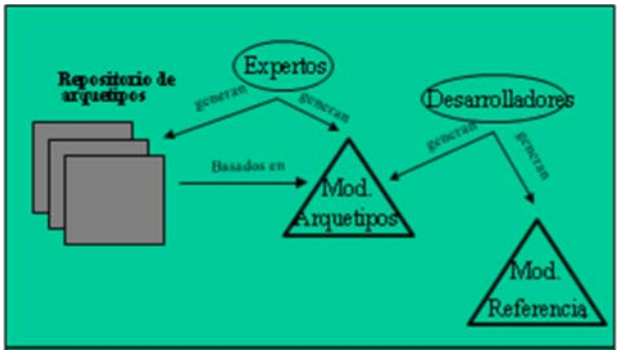


Figura 1. *Diseño de normas basadas en el doble modelo*

Las iniciativas que han tenido mayor éxito y divulgación en el uso del modelo dual información/conocimiento han sido la norma EN13606 del CEN y HL7 v3.

2.1. EN13606

El objetivo de la norma europea EN13606 es normalizar la transferencia de HCEs (o de parte de las mismas) entre sistemas de información de forma que sean interoperables, pero sin especificar cómo implementar dichos sistemas. El Comité Europeo de Normalización (CEN) [2], en concreto la Task Force EHRCom, dentro del Working Group 1 del Comité Técnico 251 -Health Informatics-, se ha encargado de la elaboración de la norma EN13606 siguiendo los paradigmas actuales en la creación de normas: separación de responsabilidades, separación de puntos de vista y separación de información y conocimiento, entre los que destaca por su gran importancia el tercer paradigma.

La norma [3, 4] está dividida en cinco partes: 1.- Modelo de referencia, 2.-Especificación para el intercambio de arquetipos, 3.- Referencia de arquetipos y lista de términos, 4.- Características de seguridad, y 5.- Modelos de intercambio. El modelo dual queda representado por las partes 1 y 2 de la norma, que se corresponden con el modelo de referencia y de arquetipos, respectivamente.

El modelo de referencia representa las características generales de los componentes del registro de salud, cómo se organizan, y la información de contexto necesaria para satisfacer los requerimientos éticos y legales. El extracto es la unidad básica de transmisión, que contiene un conjunto de composiciones (información sobre un tema recogida durante un encuentro, un informe, etc). Las composiciones almacenan afirmaciones simples sobre observaciones, evaluaciones o instrucciones (entrada), que pueden agruparse en secciones para representar la organización interna de los documentos tal y como se hace con los encabezamientos de los mismos. Por último, las entradas contienen elementos, en cada uno de los cuales se almacena un dato concreto. Los elementos pueden agruparse en *'clusters'* para representar estructuras más complejas de datos, como series temporales o tablas. También se permite agrupar las composiciones en carpetas, para poder reproducir los criterios organizativos de cada centro (por episodio, por servicio, por encuentro, etc). La información de contexto también está contemplada en el modelo de referencia, así cualquier componente puede contener información sobre quién lo completó (audit_info), puede estar firmado (attestation_info) o estar enlazado a otros componentes (link). También se recoge información sobre el entorno en el que se desarrolló una actividad (clinical_session), quién participó en la misma (functional_role) o si la información se refiere al paciente o a otra entidad (related_party).

El modelo de arquetipos representa el dominio del conocimiento desde un punto de vista formal, y es necesario, junto al modelo de referencia, para lograr la interoperabilidad semántica. Los arquetipos se escriben en lenguaje ADL, que es un lenguaje específico creado para la descripción de arquetipos. Dependiendo del tipo de los arquetipos (primarios, organizativos y plantillas), predominan más un tipo de estructuras arquetipadas que otros. Pero en general, los bloques que con mayor frecuencia se arquetipan son las entradas, secciones y composiciones.

2.2. HL7v3

La norma HL7v3 [5] se basa en una metodología de desarrollo de mensajes gobernada por modelos de información. La metodología define las reglas que, a partir del RIM (el modelo de información inicial), derivan los modelos de información de los distintos dominios y las restricciones impuestas a éstos para generar los mensajes de comunicación.

La definición de los mensajes en HL7 es un proceso gradual de refinamiento y restricción de las clases que componen su modelo de referencia (Figura 2), el RIM (Reference Information Model - Modelo de Información de Referencia). El proceso de refinamiento comienza con el establecimiento (a través de las restricciones necesarias sobre el RIM, o mediante un proceso de clonación de los elementos que se usan con una semántica distinta a la utilizada en el RIM) de las clases y atributos requeridos para modelar la información de un dominio concreto (la información generada, y por lo tanto las clases utilizadas, en un entorno como la administración de pacientes será muy diferente a las manejadas en los documentos clínicos, aunque todas provengan del RIM) constituyendo el DMIM (Domain Message Information Model – Modelo de Información de Mensajes de Dominio). Así, la información contenida en todos los mensajes generados

en ese dominio, tendrá que codificarse conforme a lo expresado en el DMIM correspondiente. Sin embargo este modelo es aún demasiado general, por lo que el proceso continúa refinando aún más el dominio de aplicación de los mensajes y, con él, también el modelo de referencia, constituyéndose así los RMIM (Refined Message Information Model – Modelo de Información de Mensajes Refinado). Por tanto, los RMIMs son subconjuntos de las clases expresadas en los DMIM en las que se han incluido restricciones sobre la cardinalidad de las mismas y de sus atributos, eliminando los que no se van a usar en los mensajes concretos que se definen. Un último paso en la definición de mensajes lo constituye la creación de las HMD (Hierarchial Message Descriptors - Descripciones jerárquicas de mensajes) en las que, mediante un proceso de serialización del RMIM, se describe detalladamente el orden y cardinalidad particular de las clases y los atributos que aparecen en él para definir el mensaje concreto, es decir, se da valor a las distintas opciones que puede ofrecer el RMIM.

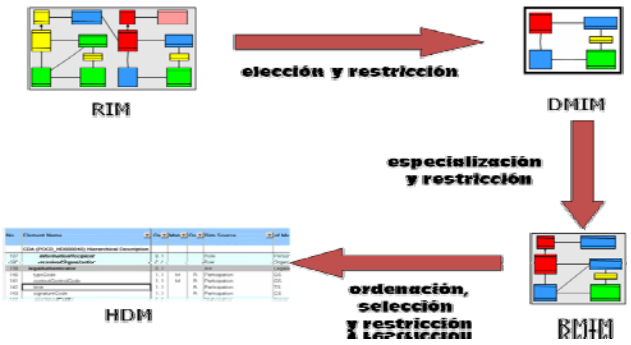


Figura 2.*Proceso de definición de mensajes en HL7v3*

3. Lenguaje de definición de arquetipos ADL

El lenguaje de definición de arquetipos (ADL) [6] puede ser utilizado en cualquier dominio en el que los conceptos se puedan describir como instancias de un modelo de referencia subyacente, como es el caso de la norma EN13606. ADL especifica restricciones sobre los tipos o las clases del modelo por medio de una sintaxis concreta: el cADL (Constraint ADL - ADL de restricciones) que define las características que deben cumplir las instancias del modelo de referencia para ser conformes al arquetipo. Además del cADL, ADL utiliza una segunda sintaxis, en este caso para definir instancias de los datos también acordes a un modelo de referencia: el dADL (Data ADL – ADL de datos). Es decir, mientras el cADL se usa para determinar restricciones que deben cumplir las instancias de datos, dADL se emplea para expresar instancias de datos.

3.1. cADL

La estructura general de las restricciones escritas en cADL es anidada. Siempre se comienza expresando las restricciones sobre un tipo. Estas restricciones se definen a su vez por medio de restricciones sobre las propiedades (atributos) del tipo original. A su vez, las restricciones sobre las propiedades se definen estableciendo restricciones sobre sus tipos de datos. El proceso continúa hasta que el tipo de la propiedad es uno de los tipos de datos primitivos y se establece una restricción sobre los valores que puede tomar.

Se pueden añadir identificadores únicos para cualquier nodo objeto. Concatenando estos identificadores, comenzando con el nodo raíz y siguiendo la jerarquía, se pueden crear "caminos" para poder referenciar un nodo concreto desde cualquier parte del arquetipo.

En una restricción se pueden añadir referencias bien a otros nodos del mismo arquetipo, utilizando los caminos creados concatenando los identificadores, y mediante la palabra reservada *use_node*, o bien a otros arquetipos mediante *allow_archetype.* Esta característica permite la reutilización de partes de un arquetipo o de arquetipos enteros para modelar conceptos repetidos.

4. Mecanismo propuesto

El modelo de armonización propuesto [7] permite la traducción automática de un mensaje HL7v3 a un extracto conforme a EN13606. Se pretende que la estrategia planteada responda a dos premisas: que se pueda aplicar para modelar la información contenida en cualquier mensaje, tanto los existentes como los futuros (que se desarrollen siguiendo el modelo actual de creación de mensajes de HL7v3) y que se puedan utilizar, en la medida de lo posible, los mecanismos ya presentes en la norma EN13606, de manera que la solución propuesta no rompa con la filosofía general de dicha norma.

Por lo tanto, se propone como método para el modelado de la información la restricción del modelo de referencia utilizando, para ello, el modelo de arquetipos de la norma, complementándose con un mecanismo de "caminos" (paths), similar al propuesto en el propio lenguaje ADL para poder enlazar los contenidos del mensaje HL7 con las clases del modelo de referencia de EN13606.

El mecanismo de armonización propuesto se fundamenta en los siguientes puntos:

- Creación de un arquetipo conforme al modelo de arquetipos de EN13606 (con las modificaciones necesarias) para cada mensaje definido por medio de una HMD
- Las restricciones para los valores que toman los atributos de dichos arquetipos podrán contener "caminos" que apunten directamente a los valores de atributos dentro de la HMD
- Los "caminos" se obtienen de forma automática y recurrente a partir del HMD, comenzando con los nombres de los atributos finales de la jerarquía expresada en la HMD concatenando delante de ellos el nombre de su contenedor. En la figura 3 se pueden ver los caminos extraídos de un fragmento del HMD de la CDA
- Los arquetipos así construidos pueden almacenarse en repositorios para ser utilizados en el momento en que se desee traducir un mensaje

- Para traducir un mensaje se acudirá al repositorio para obtener el arquetipo adecuado según el tipo del mismo, se instanciarán las clases expresadas en el arquetipo rellenándose sus valores con los contenidos del mensaje original apuntados por los "caminos" presentes en el arquetipo
- Dada la posibilidad de utilizar arquetipos dentro de otros arquetipos, se ha de proporcionar un mecanismo para poder crear caminos relativos, de tal manera que los caminos definidos en el arquetipo incrustado se puedan concatenar a un camino fuente

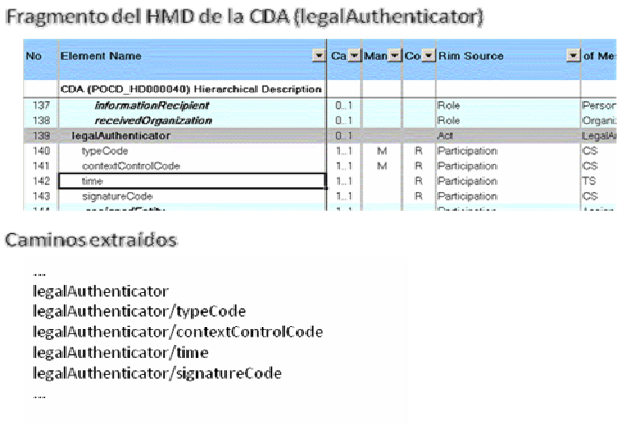


Figura 3.*Extracción de caminos a partir del HMD*

4.1. Modelo de arquetipos modificado

Para poder escribir los arquetipos establecidos, se debe utilizar un modelo de arquetipos ligeramente modificado para poder introducir las restricciones necesarias que permitan "apuntar" desde el valor de un atributo del extracto a su equivalente en el mensaje de HL7. Estas modificaciones son dos:

- Restricción del valor de un atributo: se debe poder crear una restricción que haga que el valor tomado por un atributo dentro del extracto conforme a la norma EN13606 sea igual al contenido de un atributo del mensaje HL7v3. Se haría incluyendo en la restricción el camino correspondiente extraído de la HMD. En ADL se propone utilizar una nueva palabra reservada: *use_value_path*.
- Caminos relativos en el uso de arquetipos externos: para poder utilizar un arquetipo externo, debe ser posible utilizar un mecanismo de caminos relativos de tal manera que, a los caminos usados dentro del arquetipo externo, se les añadiera un origen en el momento de la llamada. En ADL se haría añadiendo una nueva restricción a las estructuras *allow_archetype*, por medio de la nueva palabra reservada *paths*.

En la figura 4 se puede ver el uso de un camino, mediante la palabra reservada *use_value_path*, para establecer que el valor que puede tomar el atributo *time* de *ATTESTATION_INFO*, sea igual al valor correspondiente dentro del mensaje HL7.

En la figura 5 se puede ver la llamada a un arquetipo externo al que se le pasa el origen del camino correspondiente mediante la palabra reservada *paths.*

```
ATTESTATION_INFO [at0033] matches {-- Información de atestado
    time matches{
        use_value_path TS $$path01/legalAuthenticator/time
        }
```

Figura 4.*Uso de un "camino" en la restricción del valor de un atributo*

```
members cardinality matches {1..*} matches {
    allow_archetype SECTION [at0034] occurrences matches {0..*} matches {
      include
          id matches {"CEN-EHR_EXTRACT.HL7-CDA-SECTION.v1"}
      paths
          $$path01/component/bodyChoice/structuredBody/component/section
          }
```

Figura 5.*Paso de un "camino" origen a un arquetipo externo*

5. Conclusiones

Se ha presentado un mecanismo para la traducción automática de mensajes HL7v3 a EN13606. En la situación actual es evidente la necesidad de armonizar las distintas normas que sobre historia clínica electrónica han elaborado varias organizaciones de normalización. El mecanismo propuesto puede aportar una ayuda importante a esta labor. Además, al estar basado en el mecanismo de arquetipos propuesto por la norma EN13606, las herramientas que se creen para implementarlo pueden aprovechar la experiencia existente, y la que se genere en un futuro, adquirida durante el trabajo con dichos arquetipos.

Referencias

[1] Beale T. Archetypes: Constraint-based Domain Models for Future-proof Information Systems. http://www.openehr.org/publications/archetypes/archetypes_beale_oopsla_2002.pdf (Consultada: junio 2008)

[2] Página web del Comité Europeo de Normalización (CEN). http://www.cen.eu (Consultada: junio 2008)

[3] Muñoz A, Somolinos R, Pascual M, Fragua JA, González MA, Monteagudo JL, Salvador CH. Proof-of-concept Design and Development of an EN13606-based Electronic Health Care Record Service. *Journal of the American Medical Informatics Association (J Am Med Inform Assoc)*, vol 14, 2007, pp 118-129 (DOI 10.1197/jamia.M2058).

[4] Somolinos R, Muñoz A, Fragua JA, Pascual M, González MA, Salvador CH. Servidor de extractos de historias clínicas conformes a la norma EN 13606. *Actas del XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB'05)*, Madrid, 10-12 noviembre 2005, pp 39-42.

[5] Página web de Health Level 7 (HL7). http://www.hl7.org (Consultada: junio 2008)

[6] Beale T. Archetype Definition Language – ADL 1.2. Página web de Ocean Informatics. http://www.oceaninformatics.biz/adl.html (Consultada: junio 2008)

[7] Muñoz A. Interoperabilidad semántica entre los modelos de historia clínica electrónica de CEN y HL7. Propuesta de un modelo de armonización. Tesis doctoral. 2007.

Desarrollo e implantación de un Sistema de Historiales Clínicos Electrónicos estandarizados en Oftalmología

I. de la Torre Díez[1], R. Hornero Sánchez, M. López Coronado, Mª Isabel López Gálvez[2]

[1] Departamento de Teoría de la Señal, Comunicaciones e Ingeniería Telemática, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {isator, robhor, miglop}@tel.uva.es

[2] Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada, Valladolid, España, maribel@ioba.med.uva.es

Resumen

La estandarización de los Historiales Clínicos Electrónicos (HCEs) es clave para el intercambio de información sanitaria. Este proceso permite la integración de servicios médicos. Existen diversas organizaciones dedicadas a la estandarización de HCEs e imágenes médicas, entra las que destacan Health Level Seven (HL7) y Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). Esta comunicación describe el desarrollo y la experiencia llevada a cabo con la aplicación TeleOftalWeb 3.2, dirigida a almacenar e intercambiar HCEs y retinografías en oftalmología. Se han empleado los estándares HL7 Clinical Document Architecture (CDA) y DICOM. La aplicación ha sido desarrollada utilizando las tecnologías Java Servlets y Java Server Pages (JSP). Los HCEs son almacenados en una base de datos nativa Extensible Markup Language (XML), dbXML 2.0. Su arquitectura tiene tres capas constituidas por dos servidores de bases de datos (MySQL 5.0 y dbXML 2.0) y un servidor de aplicaciones (Tomcat 5.5.9). La aplicación es independiente de la plataforma empleada debido al empleo de los lenguajes Java y XML. Los médicos pueden visualizar, modificar y almacenar todo tipo de imágenes médicas. Por motivos de seguridad, todas las transmisiones se encriptaron empleando los protocolos Secure Sockets Layer (SSL) y HyperText Transfer Protocol over SSL (HTTPS). La aplicación verifica los estándares relativos a confidencialidad y privacidad de datos médicos. TeleOftalWeb 3.2 está siendo utilizada por oftalmólogos del Instituto Universitario de Oftalmobiología de la Universidad de Valladolid (IOBA). Actualmente, se han introducido de forma manual más de 1000 HCEs que son gestionados y compartidos por los diferentes usuarios de la aplicación.

1. Introducción

Los sistemas de información en telemedicina proporcionan almacenamiento, conexión, recuperación y evaluación de la información médica. Entre dichos sistemas caben destacar los Historiales Clínicos Electrónicos (HCEs) [1]. Un HCE puede definirse como una Historia Clínica (HC) en la que la información y los documentos se encuentran en soporte informático y por tanto pueden ser consultados, procesados, transmitidos y presentados utilizando las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (TIC). Se trata de una fuente de información importante tanto para los pacientes como para los médicos [2]. Algunos de los beneficios de los HCEs son su acceso universal, codificación eficiente y eficaz entre otros [3].

Las aplicaciones y servicios de telemedicina involucran, a menudo, a muchas instituciones empleando diferentes sistemas y tecnologías. Este hecho provoca que la estandarización se complique. Existen instituciones internacionales y europeas implicadas en la estandarización de HCEs como son: *International Standards Organization Health Informatics Standards Technical Committee* (ISO/TC) 215, *European Committee for Standardization Technical Committee* (CEN/TC) 251, *openEHR, Health Level Seven* (HL7), *Extensible Markup Language* (XML), *Digital Imaging and Communication in Medicine* (DICOM), *American National Standards Institute* (ANSI), entre otras [4]. El desarrollo de HL7 y DICOM ha tenido un gran beneficio para las aplicaciones y servicios de telemedicina.

HL7 es empleado para el intercambio de información médica en diferentes ambientes. Ha sido desarrollado por la organización ANSI. A su vez, HL7 *Clinical Document Architecture* (CDA) es otro estándar basado en documentos XML, fácil de implementar y que especifica la estructura y la semántica de los HCEs. Un documento CDA incluye información contextual como texto, imágenes, sonidos y diferentes tipos de información multimedia [5]. HL7/CDA también es utilizado en diferentes especialidades médicas como la cardiología [6].

DICOM es el estándar reconocido mundialmente para el intercambio de imágenes médicas, pensado para el manejo, almacenamiento, impresión y transmisión de imágenes médicas. Incluye la definición de un formato de fichero y de un protocolo de comunicación de red. Este estándar permite el intercambio de imágenes médicas e información relativa entre sistemas de diferentes manufacturadores [7].

El estándar DICOM ha tenido bastante éxito en las especialidades de radiología y cardiología y está empezando a tenerlo en otras especialidades. Kuzmak et al. [8] emplean aplicaciones de imágenes en color para endoscopia y oftalmología utilizando dicho estándar.

La adopción de los HCEs por parte del sistema sanitario europeo está siendo muy lenta. La mayoría de los estudios previos han sido realizados en atención primaria [9]. En nuestra aplicación, los HCEs son compartidos entre oftalmólogos, endocrinos y médicos de familia. Esta comunicación describe el desarrollo y experiencia llevada a cabo con la aplicación web TeleOftalWeb 3.2. El objetivo de dicha aplicación es el almacenamiento e intercambio de HCEs y retinografías. Se aplican los

estándares HL7/CDA R2.0-2005 y DICOM para imágenes médicas. La aplicación está siendo empleada por los oftalmólogos del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada de la Universidad de Valladolid (IOBA).

2. Métodos

2.1. Arquitectura de la aplicación

La Figura 1 muestra la arquitectura de la aplicación. Se trata de una aplicación de tres capas formada por dos servidores de bases de datos (relacional y nativa XML) y un servidor de aplicaciones. Todos ellos son de software libre. La base de datos relacional es empleada para almacenar todos los datos personales de los médicos e información de acceso a la aplicación. El sistema gestor de base de datos relacional es MySQL Server 5.0 [10]. La base de datos nativa XML empleada para almacenar, gestionar los HCEs y las retinografías es dbXML 2.0. Apache Tomcat 5.5.9 es el servidor de aplicaciones elegido. La aplicación se ha realizado empleando las tecnologías Java Servlet y *Java Server Pages* (JSP). Como entorno de desarrollo se ha empleado NetBeans IDE 4.1 de Sun Microsystems. Java y XML son las tecnologías base para el desarrollo de la aplicación.
En la comunicación con la base de datos se emplearon los lenguajes *XML Path Language* (XPath) y XUpdate. XPath permite construir expresiones que recorren y procesan un documento XML. Un documento XML es procesado por un analizador construyendo un árbol de nodos. Este árbol comienza con un elemento raíz, que se diversifica a lo largo de los elementos que cuelgan de él y acaba en nodos hoja. Estos nodos contienen texto, comentarios, instrucciones de proceso y una serie de atributos. La forma en que XPath selecciona partes del documento XML se basa en la representación en árbol que se genera del documento. XUpdate es un lenguaje enfocado a la actualización de bases de datos XML, lo que significa que éste analiza el archivo XML y genera las "tablas" para el manejo de los documentos.

2.2. Modelado de datos

Las bases de datos gestionan y suministran acceso a la información de tipo persistente. Hay dos tipos de bases de datos para almacenar documentos XML: relacionales y nativas XML. Las bases de datos relacionales están formadas por tablas. Un ejemplo de este tipo de bases de datos es MySQL. En nuestra aplicación, empleamos esta base de datos para almacenar todos los datos de usuario y la información de acceso a la plataforma web. Esta base de datos está formada por dos tablas: “usuarios” y “permisos”. La clave primaria es la misma en ambas tablas: el Documento Nacional de Identidad (DNI) del médico.
Las bases de datos nativas XML permiten el almacenamiento e indexación de documentos XML. Definen un modelo lógico para este tipo de documentos. Una base de datos nativa XML se podría definir como un “modelo lógico para documentos XML que almacena y recupera documentos de acuerdo a dicho modelo”.

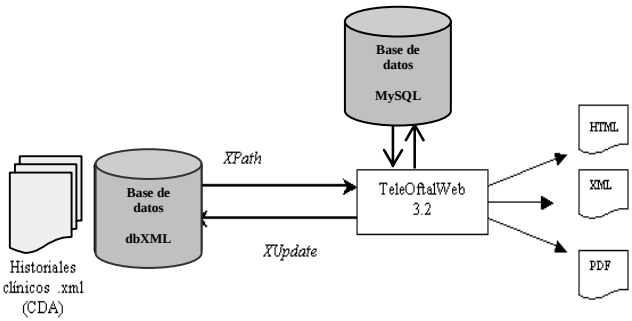


Figura 1. *Arquitectura de la aplicación*

La base de datos empleada en la aplicación es dbXML 2.0. Los HCEs son almacenados en dicha base de datos de acuerdo al estándar HL7/CDA R2.0-2005. El objetivo principal de CDA es la estandarización de los documentos clínicos para su posterior intercambio.

3. Resultados

En primer lugar, presentamos los dos módulos de la aplicación: gestor y usuario. A continuación, pasamos a describir la experiencia llevada a cabo introduciendo HC de pacientes diabéticos que participaron en el programa de prevención de la Retinopatía Diabética (RD) [11].

3.1. Módulo gestor

El administrador del sistema podrá acceder a la plataforma web a través de cualquier navegador. Para ello, tendrá que introducir el *login* y *password* correspondientes. El gestor de la aplicación podrá realizar las siguientes acciones:

- Crear nuevos usuarios.
- Mostrar la información de usuario.
- Borrar usuarios.
- Modificar la información del médico.
- Mostrar estadísticas del sistema (número de historiales propios, compartidos).
- Presentar los HCEs de los pacientes.
- Buscar usuarios atendiendo a diferentes criterios como apellidos, DNI, tipo de usuario y número de colegiado.

3.2. Módulo usuario

Los usuarios autorizados podrán acceder a este módulo. La apariencia visual del mismo es similar a la del módulo gestor. Los médicos pueden realizar las siguientes operaciones:

- Crear nuevos HCEs y revisiones. Los médicos tienen que introducir los siguientes datos: información de afiliación del paciente, antecedentes familiares y médicos, exploración médica, otras pruebas complementarias, diagnóstico y tratamiento.
- Borrar HCEs.
- Buscar diferentes HCEs y revisiones.

- Añadir nuevas imágenes de retinografías en los historiales. Dichas imágenes pueden tener cualquier formato digital: DICOM, JPEG, GIF, BMP, TIFF entre otros. Normalmente las imágenes tomadas con el retinógrafo están en formato DICOM o JPEG.
- Editar y borrar imágenes. El editor de imágenes (véase Figura 2) permite mostrar y cambiar la forma, color, aumentar, disminuir el tamaño de todo tipo de imágenes digitales. A su vez, se puede editar el brillo y el contraste. Otras funciones permiten establecer una imagen *Red*, *Green*, *Blue* (RGB), añadir, borrar texto y flechas.
- Buscar imágenes atendiendo a diferentes criterios como son: número de identificación de imagen, apellidos del paciente, fecha de creación de la imagen y otros comentarios sobre las imágenes

Además, empleamos el lenguaje *Extensible Stylesheet Language Formatting Objects* (XSL-FO) para formatear los datos XML. Se trata de un documento XML en el que se especifica cómo se van a formatear unos datos para presentarlos en pantalla, papel u otros medios. Uno de los formatos de salida de los HCEs y las retinografías es *Portable Document Format* (PDF). El proceso para crear los documentos PDF suele ser mediante la transformación el documento XML que contenga los datos a presentar con una hoja de estilos *Extensible Stylesheet Language Transformations* (XSLT). De esta forma los datos (XML) se independizan del formato que proporcionará la hoja de transformación XSLT [12].

3.3. Experiencia llevada a cabo

TeleOftalWeb 3.2 ha sido empleada por oftalmólogos del IOBA. Actualmente, hay más de 1000 HCEs en el sistema. Todos los historiales pertenecen a pacientes diabéticos que participaron en el programa de telemedicina para el *screening* de la RD descrito en [11]. La RD es una complicación ocular de la diabetes, causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina del fondo de ojo. Es una causa muy común de ceguera entre las personas diabéticas [13].
Los médicos emplearon la aplicación con diferentes navegadores web. El HCE también puede ser asociado con retinografías en cualquier formato digital e imprimirse en PDF. El proceso de introducir un HC con dos revisiones en el sistema fue de aproximadamente 10 minutos por paciente.
Se realizó una encuesta de satisfacción web con 10 preguntas a los médicos que emplearon el sistema (véase Figura 3). Para confeccionar la encuesta se empleó la escala *System Usability Scale* (SUS) [14]. Después de analizar los resultados obtenidos en la misma (véase Tabla 1), se pudo observar que la aplicación web es útil y fácil de emplear para los médicos. Esto se debe a que el valor de SUS score es superior a 50 en cada una de las encuestas individuales formuladas a cada uno de los usuarios del sistema.

4. Discusión y conclusiones

Se ha desarrollado una aplicación web para almacenar e intercambiar HCEs e imágenes médicas en oftalmología

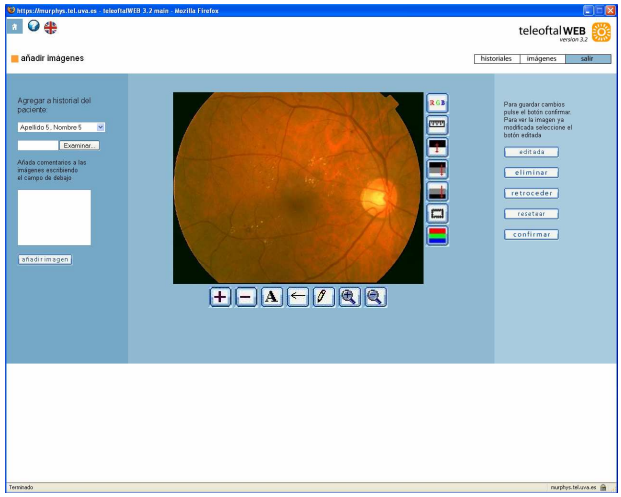


Figura 2. *Editor de imágenes con una imagen DICOM*

Figura 3. *Encuesta de satisfacción de la aplicación web*

empleando los estándares HL7/CDA y DICOM. Los médicos pueden acceder e intercambiar información médica de los pacientes y sus retinografías.
Los HCEs tienen importantes ventajas respecto a los HC en papel, caben destacar las siguientes: los datos siempre están disponibles cuando se necesiten, la información permanece inalterable en el tiempo y la disponibilidad de datos es inmediata. Las desventajas más importantes de los HCEs incluyen los costes iniciales para la implantación del sistema, la necesidad de un periodo de formación para el empleo del nuevo sistema y problemas de tipo técnico [15]. Las ventajas de TeleOftalWeb 3.2 son: su adaptación a los estándares HL7/CDA y DICOM, permite la interoperabilidad entre instituciones y/o aplicaciones y las transacciones son seguras. Los médicos pueden analizar los HCEs desde cualquier lugar, simplemente necesitan un ordenador con conexión a Internet. TeleOftalWeb 3.2 verifica los estándares relativos a privacidad y confidencialidad de datos de carácter personal. A pesar de estas ventajas, hay que comentar que la aplicación también tiene alguna limitación especialmente de tipo técnico. La velocidad de la misma dependerá fundamentalmente de la conexión a

Cuestiones \ Médicos	1	2	3	4	5	6
1. Visualizar el historial desde cualquier punto de la red	4	4	4	4	4	4
2. Historial clínico ordenado y legible	3	4	4	3	4	4
3. Disminución de las posibilidades de pérdida o deterioro del historial clínico	3	4	4	4	3	3
4. Facilitar la introducción de datos en la revisión del paciente	3	3	3	4	3	3
5. Posibilitar el acceso simultáneo de varios profesionales al mismo historial	4	3	3	3	4	4
6. Evitar la repetición de datos y estudios complementarios	4	4	4	4	4	4
7. Poder conocer los resultados de pruebas complementarias en la misma aplicación	4	4	4	4	4	2
8. Problemas técnicos durante el uso de la aplicación (tiempo consumido, ventanas emergentes, etc.)	2	2	1	2	2	4
9. La calidad de la información clínica ha mejorado con la HCE	2	2	2	2	2	2
10. Seguirá utilizando la aplicación en el futuro, aunque se necesiten mejorar algunos aspectos de la misma	4	4	3	4	4	4
SUS Score	67,5	75	67,5	80	80	75

Tabla 1. *Resultados de la encuesta de satisfacción*

Internet y del número de usuarios del sistema. Un número elevado supone una reducción de la velocidad de acceso a la aplicación.

Se ha llevado a cabo la revisión de diferentes sistemas de HCEs publicados hasta la actualidad. Paterson et al. [16] utilizan un modelo basado en la arquitectura CDA para el intercambio de datos médicos. Hay aplicaciones de HCEs en diferentes especialidades como pediatría [17], urgencias médicas [18] y oncología [19]. En los sistemas de pediatría y oncología no muestran la estandarización del sistema, mientras que la aplicación desarrollada en [18] emplea el estándar OpenEHR. Existen otras aplicaciones web como CareWeb™ basada en el estándar HL7 [20]. Otras aplicaciones de HCEs son: PHIMS y CipherMe. PHIMS es un sistema web formado por un repositorio de HCEs de forma estructurada [21]. La arquitectura del sistema CipherMe es segura y todos los datos están en XML [22].

En resumen, se ha desarrollado una aplicación web para almacenar e intercambiar HCEs e imágenes médicas en oftalmología empleando los estándares HL7/CDA y DICOM. La aplicación trata de resolver algunas de las barreras de la adopción de HCEs en oftalmología. Los HCEs y las retinografías son continuamente actualizados y están disponibles en cualquier lugar. Se verificó que la aplicación era útil y fácil de usar para los médicos que la emplearon.

Referencias

[1] Holle R, Zahlmann, G. Evaluation of Telemedical Services. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 3, no. 2, 1999, pp. 84-91 (ISSN: 1089-7771).

[2] Furuie, SS, Rebelo, MS, Moreno, RA, Santos, M, Bertozzo, N, Motta, GHMB, Pires, FA, Gutierrez, MA. Managing Medical Images and Clinical Information: Incor´s Experience. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 11, no. 1, 2007, pp. 17-24 (ISSN: 1089-7771).

[3] Smith D, Newell, LM. A Physician's Perspective: Deploying the EMR. *Journal of Healthcare Information Management*, vol. 16, no. 2, 2002, pp. 71-79 (ISSN: 1099-811X).

[4] Bott, OJ. Electronic Health Record: Standardization and Implementation. *2nd OpenECG Workshop*, Berlin, Germany, 2004, pp. 57-60.

[5] Página web del estándar Health Level Seven (HL7). http://www.hl7.org (Consultada: Mayo 2008).

[6] Marcheschi, P, Mazzarisi, A, Dalmiani, S, Benassi, A. HL7 clinical document architecture to share cardiological images and structured data in next generation. *Computers in Cardiology*, 2004, pp. 617-620, (ISSN: 0276-6574).

[7] Página web del estándar Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). http://medical.nema.org (Consultada: Mayo 2008).

[8] Kuzmak PM, Dayhoff, RE. The use of digital imaging and communications in medicine (DICOM) in the integration of imaging into the electronic patient record at the Department of Veterans Affairs. Journal of *Digital Imaging*, vol. 13, no. 2, 2000, pp. 133-137, (ISSN: 1618-727X).

[9] Lo, HG, Newmark, LP, Yoon, C, Volk, LA, Carlson, VL, Kittler, AF, Lippincott, M, Wang, T, Bates, DW. Electronic Health Records in Specialty Care: A Time-Motion Study. *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol. 14, no. 5, 2007, pp. 609-615, (ISSN: 1067-5027).

[10] Página web de MySQL. http://www.mysql.com (Consultada: Mayo 2008).

[11] Hornero, R, López, MI, Acebes, M, Calonge, T. Teleophthalmology for diabetic retinopathy screening in a rural area of Spain. *Eighth Annual Meeting of the American Telemedicine Association (ATA'2003), Telemedicine Journal and e-Health*, 2003, pp. 111, (ISSN**:** 1530-5627).

[12] Pawson, D, XSL-FO Making XML Look Good in Print. 2002 (ISBN: 0-596-00355-2).

[13] Página web de *National Eye Institute*. http://www.nei.nih.gov (Consultada: Mayo 2008).

[14] Brooke, J. SUS: a "quick and dirty" usability scale. 1996.

[15] Gurley, L. Advantages and disadvantages of the Electronic Medical Record. American Academy of Medical Administrators, 2004.

[16] Paterson, GI, Shepherd, M, Wang, X, Watters, C, Zitner, D. Using the XML-based Clinical Document Architecture for Exchange of Structured Discharge Summaries. *Proceedings of the 35th Hawaii International Conference on System Sciences*, vol. 8, 2002, pp. 119-128 (ISBN:0-7695-1435-9).

[17] Ginsburg, M. Pediatric Electronic Health Record Interface Design: The PedOne System. *Proceedings of the 40th Hawaii International Conference on System Sciences*, 2007, pp. 1-10.

[18] Amouh, Gemo, M, Macq, B, Vanderdonckt, J, Gariani, AWE, Reynaert, MS, Stamakis, L, Thys, F. Versatile Clinical Information System Design for Emergency Departments. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 9, no. 2, 2005, pp. 174-183 (ISSN: 1089-7771).

[19] James, A, Wilcox, Y, Naguib, RNG. A Telematic System for Oncology Based on Electronic Health and Patient Records. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 2, no. 1, 2001, pp. 16-17 (ISSN: 1089-7771).

[20] Halamka, JD, Osterland, C, Safran, C. CareWeb™, a web-based medical record for an integrated health care delivery system. *International Journal of Medical Informatics*, vol. 54, 1999, pp. 1–8 (ISSN: 1386-5056).

[21] Kim, EH. Web-based Personal-Centered Electronic Health Record for Elderly Population. *Proceedings of the 1st Distributed Diagnosis and Home Healthcare (D2H2) Conference*, 2006, pp. 144-147.

[22] Hansen, IB. CipherMe: personal Electronic Health Records in the hands of patients-owners. *Proceedings of the 1st Distributed Diagnosis and Home Healthcare (D2H2) Conference*, 2006, pp. 148-151.

Modelado y simulación basada en agentes de hábitos de compra e ingesta de alimentos, en entornos de monitorización no intrusiva

A. Cobo Sánchez de Rojas[2,1], F. del Pozo Guerrero[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina del Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {acobo, fpozo}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España

Resumen

En este artículo se presenta una simulación de hábitos de compra e ingesta, en un entorno de monitorización no intrusivo. Se busca aumentar la eficacia de las actuaciones sobre los hábitos alimentarios. La simulación se usa para obtener datos equivalentes a los que proporcionaría un entorno domiciliario de inventariado de productos alimentarios, soportado por tecnología RFID; y determinar las condiciones de mínimo muestreo que mejoren la fiabilidad de los datos de ingesta, en comparación con los que se obtienen a través de los cuestionarios de seguimiento, que se emplean en la actual metodología de valoración de calidad de la dieta.

1. Introducción

La evolución demográfica de la Europa del último siglo ha supuesto el progresivo envejecimiento de la población debido al aumento del número de personas que alcanzan la ancianidad y al aumento, también, de la longevidad de las personas durante la misma [1]. A lo largo del siglo XX, se han ido desterrando las enfermedades infecciosas como principal causa de mortalidad, pasando a ocupar este papel las enfermedades crónicas.

Estas últimas tienen un comienzo insidioso y a medida que avanzan se agrava su sintomatología, obligando a una profunda modificación del modo de vida normal del paciente y persistiendo en el tiempo. En ocasiones llegan a ser altamente incapacitantes. Los hábitos y el estilo de vida son un factor fundamental para paliar o agravar los efectos de una enfermedad; y del mismo modo, pueden retrasar o acelerar la aparición de una enfermedad a la que se tiene predisposición [2].

La prevención es el método más efectivo para evitar, o por lo menos retrasar, la aparición de estas enfermedades. Las políticas de prevención de las instituciones internacionales, europeas y nacionales, se apoyan en la promoción de hábitos y estilos de vida saludables [3]. Entre los hábitos que configuran un estilo de vida saludable, la actividad física diaria y la alimentación se destacan como los más relevantes. A modo de ejemplo, el sedentarismo y la sobrealimentación están causando estragos en la población infantil, tal y como indican las cifras de obesidad para este grupo de población [3].

Una alimentación saludable se consigue a través de una dieta equilibrada y adecuada a las circunstancias específicas de cada individuo. A pesar de la preocupación social generalizada por mantener un estilo de vida saludable, las cifras siguen mostrando que los europeos en general, y los españoles en particular, no nos alimentamos de forma adecuada [4].

Una buena alimentación exige la implicación activa del individuo. Esto supone un esfuerzo de información y formación, que, en ocasiones no se está en condiciones de llevar a cabo por cuenta propia. Por esta razón, son muchas las personas que acuden a profesionales de la nutrición para mejorar sus hábitos alimentarios. La metodología de trabajo habitual de estos profesionales se basa en una valoración de la calidad nutricional de la dieta del paciente y la posterior actuación sobre los hábitos detectados [5].

Los protocolos de valoración y actuación nutricional se basan en unos modelos alimentarios bien estudiados, pero la metodología de obtención de datos de las ingestas tiene un grave punto débil. Las técnicas de monitorización de ingestas se basan en cuestionarios, más o menos detallados, que los pacientes cumplimentan. Los cuestionarios son tediosos y poco fiables, pues el contenido de las encuestas puede estar falseado, intencionadamente o por descuido [5, 6].

Estas circunstancias pueden conducir a la desmotivación del paciente y a datos de partida demasiado ruidosos que disminuyen considerablemente la eficacia de la actuación sobre la dieta. En la búsqueda de técnicas de monitorización menos intrusivas y ruidosas, se propone aprovechar las posibilidades que brinda la tecnología RFID y su creciente expansión en la cadena de suministro del sector de abastecimiento, tanto actual como prevista a futuro [7].

Suponiendo que en un futuro todos los productos adquiridos en los centros de abastecimiento estarán marcados con etiquetas RFID, se propone dotar a los entornos domiciliarios de capacidades para la lectura de dichas etiquetas. A través de estos entornos se quiere realizar inventarios detallados de los productos presentes en el hogar; y usar la información derivada de dichos

inventarios como fuente de datos para elaborar perfiles alimentarios y perfiles de calidad de la dieta.

En la actualidad los alimentos no llegan marcados de origen a los hogares, por lo tanto es difícil realizar experimentos *in vivo*. La solución inmediata, etiquetar los productos en el destino, convierte el proceso de monitorización en una actividad tediosa en exceso, hace que se pierda la invisibilidad y conduce a la desmotivación de los usuarios.

Por esta razón, se ha decidido realizar una simulación que reproduzca el comportamiento de los usuarios, el comportamiento del entorno de monitorización y la interacción entre ambos. El objetivo final es generar artificialmente grandes cantidades de datos de compra e ingesta, que se ajusten a un patrón de hábitos preestablecido; muestrear estos datos a la manera en la que lo haría un entorno de monitorización RFID, y, en última instancia, procesar el resultado del muestreo para recuperar la información original.,

2. Metodología

Los inventarios del entorno dibujan un mapa del conjunto de productos que se han comprado y una secuencia temporal del modo en que se consumen y reponen. Para simular los resultados de los inventarios, se ha construido una simulación de los hábitos de compra e ingesta, capaz de representar el comportamiento tanto de individuos como de grupos de personas.

Estos hábitos conforman un sistema complejo en el que intervienen una gran cantidad de variables que se influyen entre sí. Para simularlo se ha acudido a una representación basada en agentes; apoyándose en el hecho de que un sistema de agentes que sigan reglas simples puede mostrar comportamientos complejos y proporcionar información acerca de la constante adaptación presente en los sistemas del mundo real [8].

Aunque los agentes no cuentan con conocimiento completo ni con información exhaustiva de la situación global, se ven influidos por las decisiones que toman otros agentes y, de manera análoga, sus decisiones influyen en el comportamiento de sus vecinos. Es decir, los agentes se adaptan los unos a los otros y a los cambios que se producen en su mundo. El modelado basado en agentes se viene usando habitualmente para simular ecosistemas, mercados y sistemas sociales [8].

En la fase de diseño se ha seguido una aproximación top-down. Los componentes de la simulación se han obtenido a través de observaciones empíricas y teorizando sobre antecedentes, eventos y estados posteriores. En esta fase se han seleccionado los parámetros y variables, las acciones de los agentes y el ámbito de las mismas y la planificación de las acciones y las actualizaciones de estado de los agentes y del sistema.

Como punto de partida, se asume que el comportamiento bajo estudio, se caracteriza por un alto nivel de repetición y existe un patrón que se repite en el tiempo y con el que es posible caracterizar el consumo de productos (tanto en la compra como en la ingesta.)

Se han seleccionado varias familias de la Comunidad Autónoma de Madrid, para su observación durante el periodo de tres meses comprendido desde mediados de enero hasta mediados de abril. Se ha realizado el seguimiento de un subconjunto de productos, utilizando la frecuencia de compra, el periodo de compra y la distribución del consumo entre compras, como rasgos característicos.

En la fase de implementación, por contra, se ha seguido una aproximación bottom-up. Se ha programado el código que caracteriza el comportamiento de cada uno de los componentes y el código que gobierna el modo y los mecanismos de relación de los componentes entre sí. El comportamiento del sistema completo, surge durante la simulación sin que se pueda predecir únicamente del conocimiento de sus partes constituyentes.

Para realizar la implementación se ha utilizado el paquete de simulación Swarm. Este paquete consiste en un conjunto de bibliotecas que proporcionan soporte para implementar las funciones básicas necesarias para unir los componentes de la simulación, por ejemplo: la planificación, la generación de una semilla aleatoria y la presentación gráfica de los agentes [9].

Swarm está escrito en Objective-C y, por lo tanto, su código es orientado a objetos. Los programas basados en Swarm son jerárquicos y por norma general siguen una estructura común que sitúa en el nivel superior un objeto llamado *observer swarm* que crea, en su caso, las pantallas de presentación y visualización junto con el nivel inmediatamente inferior, llamado *model swarm*, que es el elemento que contiene el resto de componentes y se encarga de crearlos y gestionarlos [9].

Las simulaciones para Swarm se pueden escribir tanto en Objective-C como en Java. En este caso se ha elegido Ojective-C por mantener la coherencia y la homogeneidad con el conjunto de bibliotecas que componen Swarm y para aprovechar el conocimiento y experiencia previos en programación C.

3. Resultados

La primera parte del trabajo consiste en formalizar los resultados de las observaciones en un modelo fácilmente programable. Durante el periodo de observación, se ha detectado que el patrón básico de organización de compras es de una compra semanal y que para cada tipo de producto se puede encontrar un comportamiento específico que caracteriza su compra y consumo. Las siguientes tablas (Tabla 1 y Tabla 2) recogen un ejemplo de los resultados de las observaciones para un hogar y para un grupo del subconjunto de productos observado.

Tipo de producto	Frecuencia de compra	Periodo de compra	variabilidad
pasta	Cada dos meses	Todo el año	Poca
Galletas chocolate	Aleatorio	Todo el año	Mucha
Naranjas	Cada dos semanas	Octubre – abril	Poca

Refresco de cola	Cada semana	Todo el año	Poca
Batidos fresa	--	--	Poca
Leche	Cada mes	Todo año	Poca
pan	Cada semana	Todo año	Poca

Tabla 1. Ejemplo de resultado de las observaciones (compra)

Tipo de producto	Veces de consumo	Cantidades consumidas cada vez	Cantidades consumidas entre compras	variabilidad
Leche	1 por semana	200 g	1 kg	Poca
Galletas de chocolate	1 por semana	Un paquete	Un paquete	Poca
Naranjas	4 por semana	1 ó 2 por día	1 kg	Poca
Refresco de cola	Varias al día	1 l diario	8 l	Poca
Leche	Todos los días	200 ml al día	6 l	Poca
Pan	3 ó 4 por semana	150 gramos al día	600 gramos	Poca

Tabla 2. Ejemplo de resultado de las observaciones (consumo)

Se ha constatado que predomina la presencia de un grupo de productos que se pueden calificar como habituales, para cada uno de los cuales, es posible encontrar un patrón con el que representar la evolución en el tiempo tanto de su compra como de su ingesta.

El mapa y la secuencia generados son equivalentes a llevar un control detallado de una despensa virtual en la que se monitoriza el estado de todos los productos actualmente presentes y sobre aquellos calificados como habituales.

La simulación del comportamiento de compra o reposición, consiste en elaborar y generar una lista de artículos a incorporar a la despensa en el siguiente paso, como fruto de una decisión basada en el análisis del estado y las circunstancias específicas de cada uno de los productos presentes actualmente en la despensa, de los no presentes pero calificados como habituales y de diferentes grupos de productos no habituales pero disponibles en el mercado.

En esta decisión intervienen un conjunto de factores fundamentales: frecuencia habitual de compra, existencias y estacionalidad del producto; a los que se añaden otros dos factores, que no son fundamentales pero sí determinantes: circunstancias especiales y libre albedrío.

La frecuencia de compra de un producto es un parámetro dinámico que se obtiene a partir de la relación del número de compras realizadas de un producto en comparación del número de compras totales realizadas. La estacionalidad del producto tiene dos facetas, por un lado la estacionalidad personal, es decir, momentos del año en los que un usuario acostumbra a comprar un producto con la frecuencia de compra especificada; y estacionalidad general, es decir, momentos del año en los que el producto está disponible en el mercado. El factor de circunstancias especiales representa las circunstancias imprevistas que pueden forzar la compra de un producto, mientras que el factor de libre albedrío, por su parte, permite representar la voluntad del usuario para probar productos nuevos y, en definitiva, proporcionar cierto grado de libertad e imprevisibilidad a la persona simulada.

Todo producto que entra en la despensa pasa a formar parte del conjunto de productos habituales, y se mantiene en ella mientras su frecuencia de compra supere un determinado umbral, fijado por el responsable de la simulación.

La simulación del comportamiento de ingesta consiste en disminuir las cantidades de los productos presentes en la despensa (habituales o no) y sólo de éstos. Los factores fundamentales involucrados en este proceso son: el número de días que se consume un producto y la cantidad de producto que se consume en cada una de esas veces. Ambos factores son específicos para cada producto y usuario o grupo de usuarios. Para todos los productos en general se ha asumido que estos factores se pueden caracterizar cada uno por una gaussiana en la que los valores concretos de su media y varianza imprimen a cada producto su carácter singular.

Siguiendo este modelo, se ha implementado una simulación compuesta por tres procesos básicos: la ingesta semanal, la elaboración de la lista de la compra semanal, y la compra semanal. Para cada uno de estos procesos existe un tipo de agente distinto. Para los procesos de ingesta se crean los agentes del tipo *producto en la despensa*; para los procesos de elaboración de la lista de la compra se crean los agentes del tipo *producto habitual*; y para los procesos de compra se crean los agentes del tipo *producto disponible*.

Para cada producto presente en la despensa se crea un agente *producto en la despensa*. De forma análoga, para cada producto habitual no presente en la despensa, se crea un agente *producto habitual*. En cuanto a los productos disponibles en el mercado se escoge un subconjunto de ellos y para cada uno de los elementos de este subconjunto, se crea un agente *producto disponible*.

Cada agente *producto en la despensa* se encarga de calcular y actualizar las existencias de un producto en la despensa. La cantidad de producto ingerida o consumida durante la semana se calcula de la siguiente manera: mediante una variable aleatoria se obtiene el número de días que se ha consumido ese producto durante esa semana. Y para cada uno de esos días mediante otra variable aleatoria se calcula la cantidad de producto, que se ha consumido, resultando la cantidad total semanal de la suma de estas cantidades parciales, que se restan de la cantidad total existente en el momento actual.

Cada agente *producto habitual* se encarga de tomar la decisión de si se debe añadir un producto a la lista de la compra. Este tipo de agente analiza el estado de los factores de voluntad de compra. Cada agente mira, la estacionalidad personal, la frecuencia de compra y si las existencias están por debajo de un determinado umbral específico de cada producto. Por último, se analizan los factores de circunstancias especiales y de libre albedrío, que pueden forzar la compra del producto a pesar de que los criterios fundamentales no lo aconsejen. Estos dos factores se simulan mediante sendas variables aleatorias en las que la probabilidad de disparo de la condición de compra es muy baja, de forma que la aleatoriedad del comportamiento es baja.

De la combinación del resultado de estos factores se obtiene la decisión de inclusión de un producto en la lista de la compra. Para que un producto se añada a dicha lista deben cumplirse simultáneamente las condiciones para los factores de estacionalidad, frecuencia de compra y existencias; si bien los factores de circunstancias especiales y libre albedrío tienen la capacidad de forzar la decisión de compra por sí mismos, independientemente del resultado del análisis del resto de factores.

Cada agente *producto disponible* se encarga de comprobar la posibilidad de comprar un producto en las cantidades que se piden. A día de hoy, es posible comprar cualquier cantidad de producto que se desee, siempre que se cumpla el criterio de estacionalidad general.

Cada paso de la simulación representa una semana completa, que es el periodo que se ha fijado para que las personas simuladas vayan a la compra; por lo tanto, en cada paso de la simulación se repite todo el proceso. La presentación gráfica de los datos de salida de la simulación no aporta ningún beneficio, y por tanto simplemente se guardan en ficheros de datos para su posterior análisis.

4. Discusión

Se ha implementado una simulación basada en agentes, de un modelo sencillo de hábitos alimentarios humanos. Este modelo incluye hábitos de compra e ingesta de alimentos, y permite recrear el comportamiento de personas con perfiles alimentarios muy variados, proporcionando como salida, datos de ingestas reales simuladas y recibos de compras.

Se ha simulado el comportamiento de un entorno de monitorización basado en la tecnología RFID que realiza un seguimiento de los mencionados datos de ingestas reales simuladas y de los recibos de compra y proporciona como salida datos de muestreo real simulados. Estos datos son los equivalentes a los datos con los que real y únicamente se cuenta acerca de las ingestas de los usuarios en un despliegue real.

Para implementar la simulación se ha empleado el paquete de simulación Swarm y el lenguaje de programación Objective-C, que es el lenguaje nativo de la plataforma.

La simulación está pensada para ser utilizada con un doble propósito: como prueba de concepto; y como fuente de grandes cantidades de datos para el entrenamiento de algoritmos de extracción de conocimiento, que posteriormente se usarán en experimentos *in vivo*.

No se tienen en cuenta los posibles comportamientos no deseados de la tecnología RFID en entornos reales. Otro enfoque complicaría sobremanera la implementación de la simulación y se desviaría del verdadero propósito de la misma.

En cambio, la simulación es útil para salvar las limitaciones logísticas que dificultan en la actualidad el despliegue en entornos reales de un sistema de monitorización como el propuesto. Facilita la obtención rápida de grandes cantidades de datos, puesto que la planificación de pasos de la simulación se puede programar para que el tiempo simulado avance más rápido que el tiempo real.

Se quiere que la simulación sirva como herramienta para la detección de requisitos del entorno de monitorización, no previstos *a priori*, evitando los gastos previos de desarrollo hardware. También se quiere usar la simulación como mecanismo para la mejora de la comprensión de los procesos de actuación y decisión de las personas preocupadas por la calidad de su alimentación.

Referencias

[1] Pérez J. ¿Cómo ha mejorado tanto la vejez en España? Políticas Demográficas y de Población. Gobierno de Aragón / CEDDAR, Zaragoza. 2003, pp 81-107 (ISBN: 84-7753-968-5).

[2] Página web de la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO). WHO/FAO Expert consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. http://www.who.int/hpr/NPH/docs/who_fao_experts_report .pdf (Consultada: enero 2006).

[3] Green Paper. Promoting Healthy Diets and Physical Activity: A European Dimension for the Prevention of Overweight, Obesity and Chronic Diseases. Commission of the European Communities, Bruselas, Bélgica. Diciembre 2005.

[4] Chocarro R. Hábitos alimentarios y comparación con las diferentes zonas españolas. *Actas del V Congreso de Economía de Navarra*, Pamplona, 2003, pp 309 – 324.

[5] Carvajal F, Sánchez Muniz FJ. Guía de prácticas en nutrición y dietética. 2003 (ISBN: 84-9773-023-2).

[6] Langevin D et. al. Evaluation of diet quality and weight status of children from a low socioeconomic urban environment supports "at risk" classification. *Journal of the American Dietetic Association,* vol 107, issue 11, 2007, pp 1973 – 1977.

[7] Glidden R et. al. Design of ultra-low-cost UHF RFID tags for supply chain applications. *IEEE Communications Magazine*, vol 42, issue 8, 2004, pp 140 – 151 (ISSN: 0163-6804)

[8] Brannon E.L et al. Agent-based simulation of the apparel purchase decision. *National Textile Center Annual Report*. 2001, pp I98-A09/1 - I98-A09/10.

[9] Página web del grupo de desarrollo de Swarm (Swarm Development Group) http://www.swarm.org (Consultada: junio 2006).

REDIAP. Resultados de Concordancia en la Detección de la Retinopatía en Pacientes Diabéticos entre Especialistas en Oftalmología y Médicos de Familia e Implementación de un Servicio de Cribado

Aitor Eguzkitza[1], José Andonegui[2], Luis Serrano[1], Lara Berástegui[2], Daniel Aliseda[2], Álvaro Gimeno[3], Mª Ángeles Moros[3], Idoia Gaminde[3]

[1] Dpto. de Ing. Eléctrica y Electrónica, Universidad Pública de Navarra, 31006 Pamplona, España, lserrano@unavarra.es, aitor.eguzkiza@unavarra.es

[2] Servicio de Oftalmología, Hospital de Navarra, 31008 Pamplona, España. jose.andonegui.navarro@cfnavarra.es

[3] Departamento de Salud (Gobierno de Navarra), Calle Amaya 2A, 31002, Pamplona, España

Resumen

El Servicio Navarro de Salud dispone de Retinógrafos no Midriáticos que obtienen y envían imágenes retinianas de pacientes diabéticos a un servidor de Oftalmología. En paralelo, 4 médicos de Atención Primaria formados para este fin, desde sus puestos de trabajo, evalúan a distancia las imágenes almacenadas en el servidor. Los pacientes cuyas imágenes presentan signos de retinopatía, son cribados y su seguimiento es remitido a Oftalmología. Mientras que los pacientes diabéticos sin signos de retinopatía continúan siendo controlados por los médicos de Atención Primaria.

El proyecto REDIAP inicialmente presentado en [1], ha alcanzado la fase de implementación y se dispone de los primeros resultados de la puesta en marcha del nuevo servicio. Los primeros datos son positivos y avalan la extensión de este nuevo servicio incluso su implementación en otros Servicios Regionales de Salud.

1. Introducción a la Retinopatía Diabética

La prevalencia de la diabetes mellitus en los países desarrollados se sitúa en torno al 6-8% de la población [2]. Una de las complicaciones más temidas de esta enfermedad es la Retinopatía Diabética, cuyas consecuencias para la visión pueden ser irreversibles.

Para prevenir y tratar de forma temprana las alteraciones provocadas por la diabetes en la retina, la mayor parte de las autoridades recomiendan una revisión anual del fondo de ojo [3]. Pero la elevada prevalencia de esta enfermedad en los países de nuestro entorno hace que, en la práctica, un elevado porcentaje de estos pacientes no puedan acudir a ser revisados dentro de los plazos indicados.

Para intentar solucionar este problema, algunos autores proponen la utilización de los sistemas de retinografía no midriática para la exploración del fondo de ojo [4, 5]. Hasta ahora, se ha considerado que la interpretación de las imágenes obtenidas mediante los sistemas de retinografía no midriática debía ser llevada a cabo por oftalmólogos.

2. Material y Métodos

Para llevar a cabo este estudio se seleccionó a cuatro médicos de atención primaria del Servicio Navarro de Salud, distribuidos en diferentes áreas de la Comunidad Foral. El proyecto fue dividido en cuatro fases: la primera aborda la formación teórica de los facultativos, la segunda la evaluación de la concordancia, la tercera la puesta en marcha del servicio de cribado, y finalmente, en la cuarta se valora la extensión del servicio, ver Figura 1.

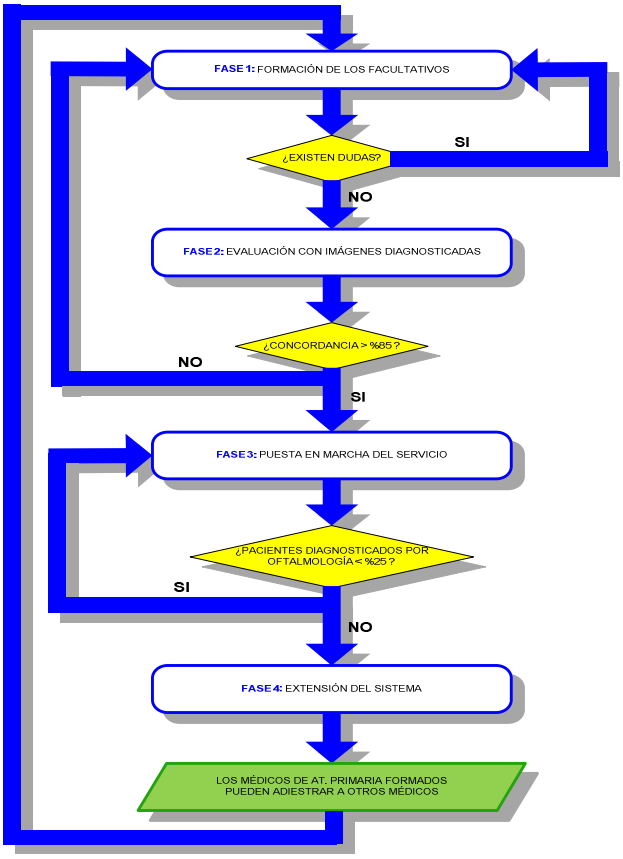


Figura 1. Modelo organizativo del nuevo proyecto

La fase primera de adiestramiento, fue a su vez dividida en otras dos sub-fases: la primera de tipo presencial y la segunda "on-line". La parte de formación presencial consistió en dos sesiones teóricas, siendo cada una de dos horas de duración. En las mismas, a los participantes se les explicó en detalle cómo era el aspecto de un fondo de ojo normal, cuáles eran las principales alteraciones patológicas no relacionadas con la diabetes que podíamos encontrar en la retina, y por último, cuáles eran los signos de cada uno de los estados de la Retinopatía Diabética.

Una vez finalizado el curso presencial, se prosiguió con la fase de formación "on-line" que fue realizada de forma individual por cada uno de los participantes. En esta fase, se les entregó un CD que contenía una aplicación que estructuraba una formación en tres pasos, tal y como se explica en [1, 6].

Cuando los participantes estimaban que su grado de adiestramiento era el adecuado, se pasaba a la fase de evaluación de la concordancia. Esta fase, sirvió para valorar si tras superar la formación propuesta en el proyecto, los facultativos estaban capacitados para encargarse del cribado de la retinopatía diabética. Para realizar la evaluación, el CD incluía 1000 imágenes correspondientes a 200 pacientes diabéticos. De las cuales, 100 correspondían a pacientes sin signos de retinopatía y otros 100 a pacientes con algún grado de Retinopatía Diabética. En esta fase, el orden en el que el software mostraba las imágenes fue diferente para cada uno de los cuatro usuarios del CD. Igual que en la autoevaluación, en cada caso se debía determinar si había o no Retinopatía Diabética o si el caso no era valorable. Pero a diferencia de lo que ocurría en la autoevaluación, esta vez, el software no permitiría al usuario consultar los diagnósticos [1, 6].

Las respuestas emitidas en esta fase se almacenaban en una base de datos independiente a la del entrenamiento, y una vez finalizados todos los diagnósticos, los resultados se guardaban en un archivo que los participantes debían enviar a los coordinadores del estudio para valorar la concordancia. Se estimó como adecuado un porcentaje de desacuerdo del 15% con una precisión del 5% (±5%) con un nivel de confianza del 95%. Esta estimación de un índice de concordancia (Kappa) del 85% es considerada casi perfecta en la clasificación de Landis y Koch [7]. Para evitar algunos de los problemas atribuidos al índice kappa (que está afectado por la prevalencia del problema), se utilizaron un 50% de retinografías normales y un 50% de retinografías patológicas.

3. Resultados

Los cuatro médicos de Atención Primaria que participaron en la formación superaron la evaluación con éxito. Todos ellos, como se puede ver en la tabla 1, sobrepasaron con holgura el umbral de concordancia del 85%.

El número de respuestas coincidentes con lo diagnosticado por oftalmólogos entre los 200 casos oscila entre 195 (97,5%) y 178 (89%). El número de falsos positivos está entre 1 (0,5%) y 14 (7%). El de falsos negativos oscila entre 4 (2%) y 13 (6,5%). Uno de los médicos consideró como no valorables dos de los casos presentados, mientras que el resto de participantes evaluaron los 200 casos (1%). Estos resultados se recogen en la tabla 1.

Por lo que respecta a la evaluación de la concordancia, el índice kappa se sitúa entre 80 y 95%. En todos los casos el intervalo de confianza incluye el 85%. Esta información aparece expuesta en la tabla 2.

Médico	Índice Kappa	Intervalo de Confianza
PARTICIPANTE 1	95%	90-99%
PARTICIPANTE 2	93%	80-98%
PARTICIPANTE 3	81%	73-89%
PARTICIPANTE 4	80%	72-88%

Tabla 2. *Evaluación de la Concordancia*

Los facultativos participantes en el proyecto, han demostrado ser capaces de identificar signos de retinopatía en imágenes de fondo de ojo con gran índice de sensibilidad [8]. Así que en base a los resultados de la evaluación, se puede respaldar la cesión a los médicos de Atención Primaria, de la responsabilidad del seguimiento y cribado de la retinopatía en pacientes diabéticos.

4. Implementación del nuevo servicio

Una vez superada la fase de evaluación y demostrada la validez de los médicos de Atención Primaria en el cribado de la Retinopatía Diabética, se puso en marcha el nuevo servicio.

Se han instalado 4 retinógrafos no midriáticos en centros hospitalarios distribuidos por Navarra (Estella, Tafalla, Tudela y Pamplona) y han sido conectados al servidor de Oftalmología, a través de la red de datos corporativa del Servicio Navarro de Salud.

Las capturas de los retinógrafos se envían al servidor de Oftalmología y los médicos asignados para el cribado descargan imágenes retinianas desde sus puestos de trabajo. Clasifican los pacientes en 2 grupos ("Signos de retinopatía apreciables", "No se aprecia retinopatía"), y

Médico	Diagnósticos Correctos	% Diagnósticos Correctos	Falsos Positivos	% Falsos Positivos	Falsos Negativos	% Falsos Negativos	No Valorados	% No Valorados
1	195	97,5 %	1	0,5 %	4	2 %	0	0 %
2	193	96,5 %	3	1,5 %	4	2 %	0	0 %
3	180	90 %	7	3,5 %	13	6,5 %	0	0 %
4	178	89 %	14	7 %	6	3 %	2	1 %

Tabla 1. *Resultados de la interpretación de retinografías*

devuelven las retinografías interpretadas al servidor. A continuación, los Oftalmólogos descargan del servidor sólo las imágenes de los pacientes etiquetados como poseedores de signos de retinopatía. Diagnostican con precisión el grado de retinopatía que sufre el paciente siguiendo el estándar para la clasificación internacional de la retinopatía diabética, y citan a este en consulta para aplicar el tratamiento oportuno en cada caso [9].

Para demostrar que la implementación del nuevo servicio de cribado está siendo un éxito, los Oftalmólogos estudian periódicamente 50 pacientes interpretados en Atención Primaria y escogidos al azar, y plantean las siguientes cuestiones:

- ¿Se criba más del 75% de los pacientes diabéticos?
- ¿El número de falsos negativos en el diagnóstico de los médicos es inferior al 5%?
- ¿Existen realmente signos de retinopatía en más del 85% de los pacientes remitidos a Oftalmología?

En el caso en que la respuesta a alguna de las cuestiones sea negativa, se adoptarán las medidas oportunas en la gestión del servicio.

5. Discusión

El Servicio de Oftalmología ha absorbido con éxito la puesta en marcha del cribado. En vista de estos resultados se está considerando la extensión del servicio formando a 4 nuevos médicos de Atención Primaria. De esta forma, el servicio de cribado de la Retinopatía Diabética, se ofrecerá en zonas de Navarra que hoy día no están siendo atendidas.

Otro aspecto que se está estudiando en lo que se refiere a la extensión del servicio, es el hecho de aprovechar la experiencia positiva que se ha obtenido en Oftalmología para aplicarla a otras especialidades médicas. En caso de llevarse a cabo, se estructurarán programas de formación orientados a los médicos de Atención Primaria o incluso a personal de enfermería, para trasladarles las tareas de seguimiento de pacientes crónicos. Es reseñable la posibilidad que en el futuro, el proyecto REDIAP se extienda no sólo a otras áreas de salud, sino también a otras CCAA.

Las fases de formación del proyecto se han basado en el estudio de la retina en un formato fragmentado en varias imágenes. Cada una de estas representa una zona de la retina, por ello, si se unen las diferentes retinografías de un mismo ojo, se obtiene una imagen que completa la superficie de la retina del paciente. La tecnología ha permitido que los nuevos retinógrafos que se han adquirido en el Servicio Navarro de Salud, fusionen las imágenes de las diferentes áreas de la retina en una sola: retinografía en formato mosaico. Se está planteando la adaptación del sistema de formación al nuevo formato de imagen. De esta forma, los participantes que se vayan incorporando al proyecto se familiarizarán con el formato en mosaico, que al fin y al cabo será el que utilicen al trabajar con pacientes reales. Aunque los médicos de Atención Primaria que ya han sido formados están capacitados para identificar con gran fiabilidad, los signos de retinopatía, deberán asistir a un curso de familiarización con el nuevo formato.

Con la intención de implicarse en mayor grado en el proyecto, los técnicos han seguido cada una de las fases de formación propuestas en REDIAP. El resultado obtenido ha sido que, sin tener una formación específica en medicina, los técnicos han sido capaces de diferenciar una retina sana de una que presenta signos de retinopatía con una fiabilidad sorprendentemente alta. Esta experiencia apunta a que enfermeros/as o técnicos/as, tras un proceso de formación, serían capaces de encargarse del cribado de la Retinopatía Diabética. También se ha valorado automatizar el cribado mediante el uso de ayudas al diagnóstico basadas en el procesado digital de la imagen retiniana. Aunque la baja fiabilidad de estas herramientas avala nuestra estrategia de formación de personal médico o técnico de grado medio.

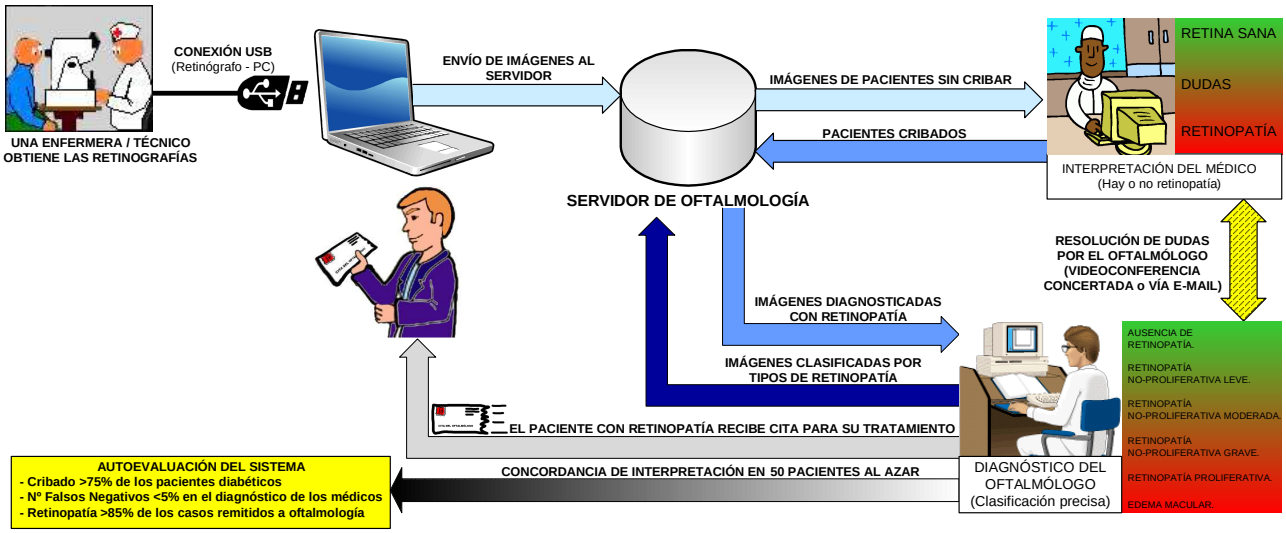


Figura 2. *Servicio de Cribado de la Retinopatía Diabética en Atención Primaria*

Además, la estrategia para el futuro del proyecto estaría encaminada en el sentido de completar la formación de los médicos de Atención Primaria experimentados en el cribado, para responsabilizarse de la clasificación de la Retinopatía Diabética de acuerdo con los estándares internacionales [9]. Trasladar a Atención Primaria la responsabilidad de clasificar el grado de cada retinopatía no es una idea disparatada si la formación se gestiona con éxito. Además, esta reorganización aportaría mayor implicación de los médicos de Atención Primaria en el seguimiento de los pacientes diabéticos, y eliminaría en atención especializada, casi por completo, la carga de trabajo que implica el seguimiento de los pacientes con Retinopatía Diabética.

6. Conclusiones

El nivel de concordancia en la identificación de retinopatías obtenido por los cuatro participantes, se sitúa dentro de los niveles fijados como adecuados. Se puede concluir por lo tanto, que con un adiestramiento similar al empleado en nuestro estudio, los médicos de familia son capaces de diferenciar, en imágenes obtenidas mediante un sistema de retinografía no midriática, y con una fiabilidad muy alta, un fondo de ojo normal de uno con algún signo de Retinopatía Diabética.

Esto puede permitir establecer en el nivel de Atención Primaria, el filtro para el cribado de la Retinopatía Diabética. La implementación del nuevo servicio además del cribado, aporta una optimización en el reparto de responsabilidades del personal sanitario del proyecto. Esta reestructuración del servicio de seguimiento Oftalmológico de los pacientes diabéticos, afecta de forma directa, tanto a Atención Primaria como a especializada:

- Aumenta la implicación por parte de los médicos de familia en el manejo integral de los pacientes diabéticos, y se consolida la exploración del fondo de ojo como una más de las actuaciones preventivas en estos enfermos. De esta manera, un importante número de pacientes podrán ser controlados en su centro de salud durante periodos más o menos largos, y las listas de espera se reducirán al ser los médicos de familia más accesibles que Atención especializada.
- La carga de trabajo adicional que supone el cribado para los médicos de Atención Primaria no es significativa. La formación puede presentar un esfuerzo extra, pero una vez puesto el cribado en funcionamiento, varios médicos se repartirán la carga de trabajo de un solo especialista. Además se reduce trabajo al eliminar el paso en que se cita a especializada a través de Primaria.
- La demanda en las consultas de oftalmología se ve reducida. Un porcentaje muy elevado de los pacientes que son revisados anualmente mediante retinografía no midriática presentan fondos de ojo que son etiquetados como normales. Conseguir que los oftalmólogos no tengan que revisar un gran número de fondos de ojo sin alteraciones patológicas, les permite dedicar más tiempo a pacientes con problemas de mayor relevancia.
- La liberación de la carga de trabajo en atención especializada aporta una reducción en coste, debido a que se aplica una mejora en la eficiencia del servicio gracias a una mejor gestión de recursos [10].

Finalmente indicar que este procedimiento en el adiestramiento en Retinopatía Diabética ha sido acogido de forma muy satisfactoria por los médicos de Atención Primaria. En este sentido han definido el software REDIAP como fácil de usar, lo cual puede animar a otras especialidades médicas, como Dermatología, a seguir el mismo proceso para la formación de los médicos de Atención Primaria en patologías específicas crónicas.

Referencias

[1] Aitor Eguzkitza, José Andonegui, Luis Serrano, Daniel Aliseda, Álvaro Gimeno, Mª Ángeles Moros: "REDIAP: REtinopatía DIabética en Atención Primaria". *XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB):* Pamplona 2006; 411-414. ISBN: 84-9769-160-1.

[2] Fernández-Vigo J, Sánchez MachoJ, Díaz Rey A, et al. The prevalence of diabetic retinopathy in northwest Spain. An epidemiologic study of diabetic retinopathy in Galicia. Acta Ophthalmol (Copen) 1993; 71:22-6.

[3] American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2000; 23: S32-S42.

[4] Hernáez-Ortega MC, Soto Pedre E, Vázquez JA, et al. Estudio de la eficiencia de una cámara no midriática en el diagnóstico de Retinopatía Diabética. Revista Clínica Española 1998; 198: 194-9.

[5] Baeza M, Gil V, Orozco D, Pedrera V, Ribera C, Pérez I, et al. Validez de la cámara no midriática en el cribado de la retinopatía diabética y análisis de indicadores de riesgo de la retinopatía. Arch Soc Esp Oftalmol 2004; 79: 433-442.

[6] Aitor Eguzkitza, Luis Serrano, José Andonegui. Software REDIAP: Retinopatía Diabética en Atención Primaria v3.0; ISBN: 978-84-9769-220-5

[7] Landis J.R., Koch G.G. (1977): The measurement of observer agreement for categorical data; *Biometrics* 33:159-174.

[8] Pita Fernández, S., Pértegas Díaz, S. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complexo Hospitalario-Universitario Juan Canalejo. A Coruña (España) Cad Aten Primaria 2003; 10: 120-124.

[9] Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003; 110: 1677-1682.

[10] Sender MJ, Montserrat S, Badia X, Maseras M, De la Puente ML, Foz M. Cámara de retina no midriática: estudio de coste-efectividad en la detección temprana de la retinopatía diabética. Med Clín (Barc) 2003; 121: 446-452.

PROPUESTA DE UN SERVICIO DE ORIENTACIÓN PARA SELECCIÓN DE DISPOSITIVOS DE TELEMONITORIZACIÓN DOMICILIARIA

César Augusto Marin Tobón[1], José Luis Bayo Montón[1], Vicente Traver Salcedo[1]

[1] Instituto de Aplicaciones de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones Avanzadas, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, {cemato, jobamon, vtraver}@itaca.upv.es

Resumen

Se presenta un benchmarking de los dispositivos de monitorización comparando características como la disponibilidad de puerto/conexión para transmisión de datos, existencia de API, SDK o Controles para su integración en plataformas software, estándares seguidos, etc. Para la elección de los mejores dispositivos, agrupados por el tipo de variable médica que miden, se ha aplicado un método de decisión multicriterio según las exigencias o demandas actuales. El sistema facilita la toma de decisiones de profesionales médicos, pacientes y desarrolladores de aplicaciones sobre los dispositivos de telemonitorización domiciliaria.

1. Introducción

Los avances en biomedicina, el envejecimiento de la población, el incremento de las demandas sociales y la exigencia de mayor calidad en las prestaciones, son entre otros, algunos de los factores que están promoviendo un continuo avance de las tecnologías de la información y comunicaciones (TIC) en sus distintas aplicaciones en el ámbito de la salud. De ahí surgen nuevos paradigmas, entre los cuales se puede encontrar el concepto de "monitorización domiciliaria de pacientes" [1].

2. Necesidades y objetivos

El Objetivo es realizar un *Benchmarking* tecnológico de los dispositivos de monitorización de variables médicas para uso domestico, que permitan ser integrados en redes PAN/BAN (*Personal Area Network/ Body Area Network*), a demás de ser incluidos en plataformas de telemedicina. La comparación de dispositivos debe incluir la búsqueda e identificación tanto de aquellos que son producto final de mercado, como los productos *Original Equipment Manufacturer* (OEM) empleados para la integración por terceros (Empresas, Instituto de I+D, etc.) en el desarrollo e investigación de nuevos productos.

3. Materiales y métodos

Para el desarrollo de la propuesta se ha realizado en internet una búsqueda en profundidad de los distintos portales de fabricantes de dispositivos para monitorización, webs de información médica y foros de orientación en enfermedades.

Toda la información publicada por los fabricantes ha sido registrada en una base de datos, para después realizar una búsqueda de características que el dispositivo de monitorización debe incluir para ser tenido en cuenta en el estudio. De aquellos dispositivos sobre los cuales no se disponía de la suficiente información se ha tratado de obtenerla poniéndose en contacto con el fabricante. Parte de la información recogida es la siguiente:

- Cumplimiento de normatividad/estándares o directivas de la Unión Europea.
- Calibración del dispositivo.
- Duración de la alimentación.
- Disponibilidad de Application Programming Interface (API), Software Developed Kit (SDK) o Controles Software.
- Transmisión de datos.

Una vez recogida toda la información se aplicó una técnica multicriterio para la toma de decisiones, utilizando para ello la herramienta informática de apoyo Expert Choice 2000, la cual utiliza el método *Analytic Hierarchy Process* (AHP)[2] desarrollado por SAATY[3]

El AHP ordena los criterios elegidos en un Modelo Jerárquico, realiza comparaciones binarias (de pares) y atribuye valores numéricos a los juicios (preferencias, como se pueden observar en la tabla 1) realizados por los expertos (respecto de la importancia relativa de cada elemento) y los sintetiza, incorporando las soluciones parciales en una sola solución.

Importancia Relativa	Definición
1	Igual Importancia
3	Importancia Débil
5	Fuerte Importancia
7	Importancia demostrada sobre la otra
9	Absoluta Importancia

Tabla 1. *Escala de SAATY*

Entre los criterios para la selección de los dispositivos de monitorización se encuentran los siguientes:

- Volumen de muestra: para los dispositivos de análisis invitro, este criterio está asociado a la cantidad de sangre necesaria para que el dispositivo pueda generar un resultado.
- Calibración: garantizar que el resultado obtenido sea fiable, después de varios análisis.

- Alimentación: tipo de fuente de alimentación, ya que este está asociado a la autonomía y peso del dispositivo.
- API: si el fabricante provee la forma de controlar el dispositivo sin utilizar su software propietario, si es posible la compra de la licencia de las librerías de desarrollo "SDK" o la liberación del protocolo de comunicación, en ambos casos, se requiere que entre las partes se firme un acuerdo de confidencialidad.
- Comunicaciones: la forma de acceder al dispositivo de monitorización desde una plataforma software[4], PDA, PC, Móvil, etc.
- Marca del fabricante.

Goal: Pesos de criterios	
Alimentación	0,143
API	0,507
Comunicación	0,264
Marca	0,086

Tabla 2. Pesos de criterios utilizando escala de Saaty

Al emplear la herramienta informática, y realizar la comparación pareada, entre los criterios, se obtuvieron los pesos de los criterios, como está ilustrado en la tabla 2.

Un criterio que no se ha tomado en cuenta es el precio del producto dentro de la misma variable médica medida, ya que es un mercado altamente competitivo con precios muy similares. Por esta razón, este criterio ha sido eliminado del proceso de selección.

4. Benchmarking Tecnológico

La tecnología a analizar en este *benchmarking* son los dispositivos de monitorización más frecuentes en el mercado de uso domestico o en aplicaciones médicas. Esta tecnología, tras años de investigación e innovación por parte de los fabricantes y con los cambios tecnológicos sufridos por la sociedad, comienza a ser demandada por usuarios modernos que están dispuestos a insertar esta tecnología como parte de su vida cotidiana.

Una de las principales actividades de la presente propuesta es la detección del Estado del Arte tecnológico de los dispositivos de telemonitorización, incluyendo el grado de madurez y facilidad de uso en aplicaciones médicas. Los dispositivos han sido agrupados por sus aplicaciones o variables médicas medidas y todo el proceso descrito incluye tanto informes donde se recoge aspectos técnicos y de usabilidad por grupos de personas (niños, discapacitados y/o personas mayores), como informes comparativos entre los distintos dispositivos bajo análisis.

Las variables médicas detectadas más significativas y por las cuales se han agrupado los dispositivos son:

- Frecuencia cardiaca.
- Frecuencia respiratoria
- Presión arterial.
- Glucómetro.
- Termómetro.
- Bascula médica
- Pulsioximetría
- Espirometría
- Electrocardiografía.
- Capnometría
- Coagulación

5. Resultados

Al estudiar los dispositivos de acuerdo a los criterios descritos, se ha encontrado que, en lo que respecta a las comunicaciones y más específicamente a las comunicaciones inalámbricas, la tecnología más extendida en PC, PDA y Móviles es el Bluetooth, con lo cual aparece como la mejor elección a considerar, pero el mercado actualmente se encuentra en un proceso de adaptación de los dispositivos de monitorización de uso doméstico a esta tecnología y, al realizar la selección, incluir este criterio reduce considerablemente el número de dispositivos a comparar. Por este motivo, se ha optado por realizar el proceso de selección sin tener en cuenta el resultado de esta tecnología de redes en las soluciones existentes en el mercado, sin que la objetividad del proyecto se pierda.

Por otro lado, en el momento de redactar el presente documento, no se tenían los dispositivos de forma física, esto imposibilita incluir otros criterios, como es el de facilidad de uso, ya sea por personas mayores, niños, adultos o por los especialistas en salud. Aunque la interacción con el usuario y la facilidad de uso, son dos criterios que no pueden verse muy claros sin tener los dispositivos físicamente, es válido recalcar que en ciertos tipos de enfermedades, como la diabetes, sí queda patente que el paciente tiende a perder la visión y requiere que los resultados sean de fácil visualización, o en el caso de personas dependientes, de nada serviría el dispositivo si ellos no se lo pueden colocar correctamente, por ejemplo, el caso de un electrocardiógrafo.

5.1. Temperatura

Los dispositivos de toma de temperatura de uso doméstico que tradicionalmente conocemos no poseen forma o medio de comunicación. La búsqueda de aquellos que pudiesen interconectarse a una plataforma software, conlleva los siguientes resultados:

Goal: Termómetros		
Alimentación	0,143	
API	0,507	
Comunicación	0,264	
Marca	0,086	
ALTERNATIVAS		
HQ INC		0,090
EZ Sense		0,162
Vitalsense		0,127
SenseWear		0,284
Sensium		0,337

Tabla 3. *Resultado de proceso de selección Termómetro*

Como resultado del proceso de selección se obtuvo Sensium como mejor opción, dato que se puede observar en la tabla 3.

5.2. Glucómetros

Los medidores de glucemia son los dispositivos de mayor acogida en el mercado. La Diabetes es una de las enfermedades más comunes que se encuentran en esta sociedad moderna, donde los desarrollos han llevado al punto de alianzas de fabricantes con portales Web para la prestación de servicios en telemedicina o la utilización de estos dispositivos en proyectos de I+D. La búsqueda realizada ofrece como resultado que son pocos los glucómetros que poseen puerto de comunicación.

ALTERNATIVAS	
Accu-chek complact plus	0,084
Accu-chek Aviva	0,084
Accu-chek Sensor	0,078
Onetouch Ultra	0,066
Onetouch Ultra Smart	0,067
Onetouch Ultra	0,073
entre los más representativos	

Tabla 4. *Resultado de proceso de selección Glucómetros*

Entre los 30 glucómetros más comunes y de fácil acceso comercialmente seleccionados y analizados, se obtuvo como resultado que cualquiera de los medidores de glucemia de la serie accu-chek de Roche pueden ser considerados como una buena elección.

5.3. Tensiómetros

Los tensiómetros son otro dispositivo de medición doméstico que se ha ido extendiendo gracias a las nuevas tecnologías, entre los desarrollos encontramos los de aplicaciones médicas o domiciliarias. Utilizando los resultados del benchmarking tecnológico, se obtuvieron los siguientes datos:

ALTERNATIVAS	
Boson Medicus PC	0,072
Boso Medlife	0,089
Omron 7051BT	0,210
Medisana MTM	0,129
Medisana HGD	0,099
AND 767 PC	0,075
AND 767 BT	0,182
Microlife BP watch	0,073
Microlide BP 3AC1	0,072

Tabla 5. *Resultado de proceso de selección Tensiómetros*

De los resultados obtenidos, como se observa en la tabla 5, los tensiómetros Omron 7051 BT son la mejor elección, de este proceso de selección la mejor opción es la que posee tecnología Bluetooth.

5.4. ECG

Para el proceso de selección del ECG se han incluido 2 criterios, como son los canales y la resolución, que son otras variables médicas. El primero es para la recepción de la mayor cantidad de señales eléctricas que el corazón genera al latir, y el segundo el nivel del voltaje por unidad de bits, para una mayor exactitud en la medida.

ALTERNATIVAS	
ECG BT 12	0,188
ECG BT 3/6	0,172
CorBelt	0,165
Universal EKG	0,23
Master Screen	0,080
Alive Heart	0,164

Tabla 6. *Resultado de proceso de selección ECG*

Según los criterios tomados, se tiene como resultado que la mejor opción es el Universal EKG de la empresa QRS, no obstante, no dispone de forma para conectarse a un dispositivo móvil de forma inalámbrica, por tanto la siguiente mejor opción sería el ECG BT 12 de corscience.

5.5. Espirómetros

Los dispositivos encontrados para la medición de la espirometría requieren del uso de los ordenadores como herramienta de visualización y almacenamiento de los resultados de los pacientes, que permita el seguimiento y control. Esto ha llevado a que algunos fabricantes cierren sus desarrollos, sin dejar mecanismos de conexión a éstos.

ALTERNATIVAS	
Spirobank G1	0,069
Spirobank G2	0,106
Spirobank II	0,108
Spirobank	0,085
Spirotel	0,088
Datospir 70	0,086
Datospir	0,100
Spiro Star USB	0,058
SpiroCard	0,073
SpiroOxCard	0,073
SpiroPro	0,044
PMP4	0,051
SpiroUSB	0,059

Tabla 7. *Resultado de proceso de selección Espirómetros*

Los resultados obtenidos nos muestran que el spirobank G2 de la empresa MI es el mejor de los estudiados.

5.6. Básculas

Las básculas de uso médico, que poseen interfaz de conexión para la transmisión de datos son escasas, y las existentes en el mercado son soluciones muy parecidas, según sus características técnicas tenemos:

ALTERNATIVAS	
UC-321PBT	0,289
UC-321PBT-G	0,384
BS 9930 BT	0,109
BF 679W	0,109
BS 9930 BT CORSCIENCE	0,109

Tabla 8. *Resultado de proceso de selección Básculas*

De los resultados obtenidos del uso de la herramienta informática, tenemos que las básculas de la serie UC-321PBT de la empresa A&D son las ideales para ser utilizadas en soluciones de telemedicina.

5.7. Saturación de oxígeno en sangre

Los monitores de saturación de oxígeno en sangre han sido usados normalmente en aplicaciones hospitalarias. Ahora, gracias a la medicina deportiva, se han requerido nuevas tecnologías para realizar esta medición y se están aplicando fuera del campo hospitalario:

ALTERNATIVAS	
WristOx 3100	0,120
Onyx II 9500	0,151
7500 Pulse Oximeter	0,113
Spirobank II	0,149
MirOxi	0,148
Spirotel	0,099
OXY 100/200	0,036
504DX	0,036
SpirOxCard	0,059
PMP4	0,088

Tabla 9. *Resultado de proceso de selección pulsioxímetros*

Es un mercado altamente tecnificado y competitivo donde la solución ONYX II de Nonin, como se puede observar en la Tabla 9, ofrece el mejor valor, aunque muy cercano al resto de sus competidores.

6. Discusión

Dentro de la Sociedad de la Información en la que vivimos, los desarrollos para aumentar la calidad de vida están llegando únicamente a un mercado muy reducido y con precios prohibitivos para la mayoría de la población. Aunque existen muchos dispositivos de monitorización de señales vitales, es necesario remarcar los siguientes hechos:

- La mayoría de dispositivos están pensados para su uso por parte de profesionales médicos y no de pacientes. Aunque cada vez más compañías (Siemens, Bayer, Roche o Philips, por ejemplo) están creando divisiones para dispositivos de salud domésticos, donde el glucómetro y el tensiómetro son algunos de los dispositivos médicos que pueden ser encontrados en prácticamente cualquier lugar.

- Hay muy pocos dispositivos de monitorización que tengan conectividad inalámbrica (infrarrojos, Bluetooth, WiFi, Zigbee[5],…). Igualmente, son pocos los dispositivos de monitorización que incorporen drivers o APIs para la gestión de los datos en sistemas de información diferentes al del fabricante del dispositivo. Se está avanzando en este aspecto aunque el punto débil continúa siendo la poca adopción de estándares, como el IEEE 11073[6], que facilitarían la implantación en sistemas ya existentes o agregar a los dispositivos nuevas formas de conectividad con las redes de comunicaciones existentes en los centros médicos o en el hogar.

- Los dispositivos no están actualmente pensados para su uso por cualquier tipo de personas, por ejemplo personas mayores con problemas de movilidad o personas con necesidades especiales (sordas o ciegas), por lo que es necesario avanzar en el diseño y desarrollo de nuevos dispositivos de monitorización con interfaces de usuario más sencillas que permitan su uso por no profesionales médicos sin largos periodos de aprendizaje.

7. Conclusiones

El proyecto en desarrollo abarca un gran número de dispositivos y, en su fase actual, ya permite extraer conclusiones de las comparaciones realizadas que ayuden a los profesionales y a los usuarios finales en la toma de decisiones sobre dispositivos, según la variable médica a medir

No obstante, éste es un mercado en continuo cambio, por lo que es necesario continuar con la búsqueda e identificación de nuevos dispositivos y tecnologías a ser incluidas. El servicio de orientación está en proceso de desarrollo e implementación de una herramienta Web que permita dar el servicio proyectado a pacientes y profesionales de la Salud, que pueda ser mantenido y actualizado desde la Universidad Politécnica de Valencia, y que permita la colaboración e interacción entre profesionales de la sanidad.

Para una mejor organización de la información el servicio de orientación realizará una segmentación de los dispositivos de monitorización en 2 ramas, los de aplicaciones domiciliarias y de uso médico.

Este estudio final ayudará a los profesionales de la salud para la adopción de nuevas tecnologías, mejorando la calidad de los servicios prestados y ofertados a la comunidad.

Referencias

[1] Canto Neguillo, Rafael. Telemedicina: informe de evaluación y aplicaciones en Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2000. ISBN: 84-923802-5-X

[2] SAATY, THOMAS. 1998. Método Analítico Jerárquico (AHP): Principios Básicos. EN: Evaluación y Decisión Multicriterio. Reflexiones y Experiencias. Editado por Eduardo Martínez y Mauricio Escudey. Editorial Universidad de Santiago. Pp 17-46. ISBN: 956-7069-28-X.

[3] SAATY, T. 2000. Fundamentals of Decision Making and Priority Theory with the Analytic Hierarchy Process. RWS Publications. Universidad de Pittsburgh. ISBN 096203178X

[4] Las TIC en la sanidad del futuro. Colección fundación telefónica. Ariel 2006. ISBN-10: 84-344-5302-9

[5] Página web de ZigBee Alliance. http://www.zigbee.org/en/resources/. (Consultada: Mayo 2008).

[6] Miguel Galarraga, Luis Serrano, Ignacio Martínez, Paula de Toledo. Revisión de la norma **ISO/IEEE X73** – PoCMDC sobre interoperabilidad de dispositivos médicos y su aplicabilidad en escenarios de telemonitorización domiciliaria y ambulatoria. 2006. ISSN: 978-1-59140-866-0

Propuesta de una plataforma de biosensores inteligentes basados en tecnología Ultra WideBand de pulsos

D. Naranjo Hernández[2,1], M. A. Estudillo Valderrama[1,2], L. M. Roa Romero[2,1], L. J. Reina Tosina[3,1]

[1]Grupo de Ingeniería Biomédica, Escuela Superior de Ingenieros, Universidad de Sevilla, Sevilla, España
[2]Grupo de Ingeniería Biomédica, Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Sevilla, España
[3]Dp. Teoría de la Señal y Comunicaciones, Escuela Superior de Ingenieros, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Resumen

En este trabajo se propone la tecnología inalámbrica de transmisión Ultra WideBand de pulsos (UWB) como una solución idónea para establecer las comunicaciones entre dispositivos sensores portados por un paciente en una plataforma de biosensores inteligentes. El objetivo del estudio ha sido encontrar una alternativa que mejore las prestaciones de los estándares inalámbricos mayoritariamente empleados en el contexto de la monitorización médica. Como resultado presentamos una arquitectura de protocolos que permite la integración de la tecnología propuesta en la plataforma, dando lugar a un extenso campo de aplicaciones.

1. Introducción

La monitorización médica exige en numerosas ocasiones el empleo de cables que conecten los pacientes con los dispositivos de monitorización. Estos afectan a su movilidad y comodidad a la vez que dificultan el trabajo del personal sanitario. Las nuevas tecnologías de comunicación inalámbricas constituyen una solución ampliamente utilizada para resolver este problema mediante el diseño de redes de sensores corporales capaces de transmitir de forma inalámbrica el valor de las variables fisiológicas monitorizadas. Además, están abriendo el paso a los nuevos sistemas de teleasistencia domiciliaria, que permitirán no sólo la observación remota del estado del paciente sino también una posible actuación mientras realiza con normalidad sus actividades cotidianas [1].

Dadas las especiales condiciones de aplicación para una red de sensores en el entorno médico, es muy recomendable el cumplimiento las siguientes restricciones:

- Los dispositivos deben tener un tamaño reducido para que puedan ser llevados de forma cómoda por el usuario final.
- Cuanto más pequeño sea el consumo, mayor será la autonomía del sensor. Sería deseable que su batería no tenga que ser reemplazada en años.
- La tasa de transmisión de bits debe ser lo suficientemente elevada como para permitir el envío de la información generada por los sensores en tiempo real.
- El sistema tiene que ser robusto ante las interferencias, ruido y distorsiones para salvaguardar las comunicaciones en todo momento.
- Su operación no debe perturbar el funcionamiento de otras redes adyacentes.
- Debe ser un sistema escalable, con propiedades de auto-configuración y adaptación.

Nuestro grupo de investigación demostró la viabilidad de un nuevo paradigma de teleasistencia que satisface las restricciones anteriores [2]. Sin embargo, dados los constantes avances tecnológicos que se producen en el campo de las comunicaciones inalámbricas, creemos conveniente definir la **plataforma portable de biosensores inteligentes** (véase Figura 1) como una evolución natural del concepto clásico de redes de sensores, y en la que se persigue una arquitectura abierta donde integrar de forma transparente al paciente estos avances con objeto de facilitar y mejorar su monitorización médica.

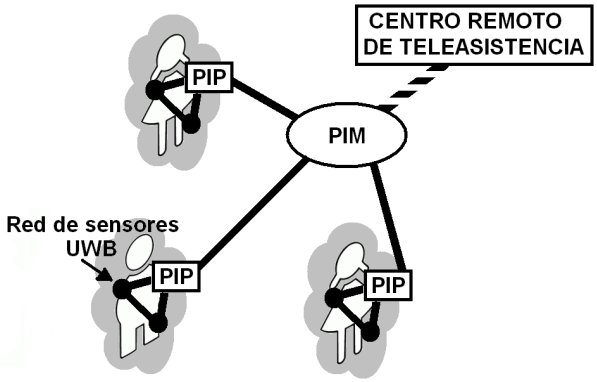


Figura 1. *Descripción de la plataforma*

En este paradigma, los sensores portados por el paciente gozan de cierta inteligencia con objeto de distribuir el procesado de la monitorización de las variables biomédicas (pulso, temperatura, nivel de glucosa, acelerometría, etc.) junto con la Plataforma Inteligente Personal Multidispositivos (PIP). De esta manera, el PIP realiza un procesado más profundo de la información sensorial, que puede ser transmitida en tiempo real al centro remoto de teleasistencia mediante el enlace inalámbrico que mantiene

con la Plataforma Inteligente Multipersonas basada en estándares (PIM). El PIM gestiona la bioinformación de múltiples personas a través de las conexiones inalámbricas que sostiene con las PIPs de cada una de ellas.
De acuerdo con este planteamiento, el objetivo primordial del presente trabajo es proponer una tecnología inalámbrica que responda de forma adecuada a las necesidades requeridas por la plataforma de comunicaciones inalámbrica. UWB es un buen candidato gracias a las grandes ventajas que aporta esta técnica frente a los estándares inalámbricos, como su gran tasa de transmisión y reducido consumo.

2. Material y método

Las comunicaciones entre los sensores inteligentes y el PIP se establecen mediante una red inalámbrica ad-hoc cuyos protocolos permiten el envío de información libre de errores y la anexión automática de nuevos dispositivos sensores. Las tecnologías de transmisión basadas en los estándares inalámbricos de comunicaciones, como Bluetooth o Zigbee, no conforman unas soluciones óptimas para desarrollar el enlace físico de comunicaciones en las redes de sensores corporales, debido a la situación de sobreexplotación y saturación que experimentan las bandas de frecuencias en las que trabajan y al hecho de que el consumo de los transceptores representa una severa limitación en la autonomía de los dispositivos. Además, sus limitaciones en relación con la tasa de transmisión pueden resultar insuficientes para ciertas aplicaciones. En la búsqueda de una alternativa, la tecnología inalámbrica UWB de pulsos merece ser considerada en atención, ya que además de resolver los problemas anteriores presenta una serie de características que potencian en gran medida las propiedades exigidas para las comunicaciones inalámbricas en la plataforma portable de sensores biomédicos inteligentes.

2.1. Prestaciones de UWB

En este apartado analizaremos las prestaciones de UWB desde varias perspectivas:

- Esta tecnología está basada en el envío de pulsos electromagnéticos de muy corta duración (gaussianos, hermite, etc.), con un equivalente en frecuencia de gran ancho de banda (los sistemas UWB se caracterizan porque tienen una relación entre el ancho de banda y la frecuencia central superior al 20 % o un ancho de banda superior a 500 MHz). La transmisión de la información se consigue mediante la repetición en el tiempo de pulsos modulados (Amplitud (PAM), Fase (PSK), ON-OFF (OOK)). Esto se traduce en una tasa de transmisión de datos muy elevada (por encima de los 100 Mbps, pudiendo llegar a los Gbps) y superior a la obtenida con los estándares inalámbricos de comunicaciones establecidos en las redes de área personal (1 Mbps en Bluetooth, 55 Mbps en WPAN, 250 Kbps en Zigbee) [3]. Con tal capacidad en el canal de comunicación no hay restricción alguna para la transmisión en tiempo real de cualquier tipo de bioinformación.
- La plataforma portable de biosensores inteligentes se caracteriza por su ubicuidad, de modo que se debe garantizar la facultad de recepción en ambientes con una relación señal-ruido muy baja. Como la capacidad del canal depende de forma logarítmica de la relación señal-ruido [4], disponer de un gran ancho de banda, como el de UWB, asegura muy buenas tasas de transmisión en entornos de elevado ruido electromagnético.
- Otra ventaja de su amplio ancho de banda es la resistencia a las interferencias, ya que éstas no se producen en todas las frecuencias empleadas [3]. En relación a las interferencias que pueda ocasionar a otros dispositivos, las restricciones de potencia establecidas por el Comité de Comunicaciones Electrónicas (ECC) en Europa [5] para los dispositivos UWB permiten el funcionamiento simultáneo con transmisores estándares con una mínima o ninguna interferencia. El nivel de potencia es tan bajo que puede compararse con el nivel no intencionado generado por un televisor, situándose por debajo del ruido de fondo de cualquier receptor típico. Esta potencia de transmisión tan baja se traduce en un consumo muy pequeño de energía y en una larga vida para la batería.
- Para impedir la posibilidad de colisiones entre dispositivos, UWB permite la implementación de técnicas de acceso al medio basadas en saltos temporales (Time Hopping), en saltos frecuenciales (Frequency Hopping) o incluso a través de códigos ortogonales pseudoaleatorios (Direct-Sequence Spread Spectrum).
- Por otro lado, si bien la propagación multitrayecto es especialmente nociva en la mayoría de los estándares de comunicaciones inalámbricas, en el caso de UWB, al estar basado en la transmisión de pulsos extremadamente estrechos, es muy probable que se reciba el resultado de las reflexiones antes de la llegada de un nuevo pulso [3], por lo que la distorsión ocasionada por el efecto multicamino consigue una sensible atenuación. Esta propiedad es muy adecuada en los entornos de elevadas reflexiones en los que se desarrollan las comunicaciones de la plataforma de sensores biomédicos inteligentes (paredes, mobiliario, diferentes partes del cuerpo).
- La baja potencia de transmisión limita el entorno de operación a unos diez metros, pero conforma una solución viable para la plataforma de sensores. Este hecho y la dificultad de detectar los brevísimos pulsos UWB en ausencia de sincronismo hacen que las comunicaciones sean muy difíciles de interceptar. La seguridad en las transmisiones también puede ser una cualidad a buscar con objeto de proteger la privacidad del paciente.
- Al no tener portadora, los circuitos de los transceptores son mucho más sencillos por la ausencia de osciladores, mezcladores y amplificadores de radiofrecuencia. Se posibilitan así implementaciones de tamaño muy compacto y bajo coste en tecnología CMOS, una propiedad útil para el desarrollo de dis-

positivos portables cómodos y ligeros.

- En otro sentido, las bajas frecuencias que acompañan la señal UWB proporcionan un alto grado de penetrabilidad en los materiales [6]. Cabe entonces pensar en la posibilidad de establecer redes inalámbricas de sensores-actuadores dentro y sobre el cuerpo humano como se verá en el apartado de resultados.

3. Resultados

En la introducción se definieron los requisitos que debían cumplir las comunicaciones para una plataforma de biosensores inteligentes. Sus condiciones de portabilidad ponen de manifiesto algunos inconvenientes derivados del uso de los estándares inalámbricos de comunicaciones (consumo, sobresaturación del espectro). Este ha sido el motivo de la investigación de una alternativa para las comunicaciones inalámbricas en la red biosensores-PIP cuya arquitectura de protocolos se describe a continuación.

3.1. Arquitectura de protocolos

La propuesta basada en la tecnología inalámbrica UWB de pulsos de muy corta duración para los enlaces de comunicaciones de una plataforma portable de sensores biomédicos inteligentes se justifica a partir de las numerosas ventajas que ofrece sobre los estándares inalámbricos de comunicaciones (IEEE 802.15.1, IEEE 802.15.3, IEEE 802.15.4):

- Elevada tasa de transmisión (por encima de los 100 Mbps)
- Resuelve los problemas de consumo y saturación del espectro.
- Robustez ante ruido e interferencias.

Además, la condición de portabilidad es potenciada por la adecuación de UWB a todos los requisitos que se establecieron en la introducción para este tipo de transmisiones.

Siguiendo la filosofía de capas del modelo OSI, el nivel físico que proponemos en la arquitectura de protocolos para resolver los problemas de comunicaciones en dichos enlaces es el denominado DS-UWB (Direct-Sequence UWB). Esta técnica integra un esquema de modulación BPSK de pulsos gaussianos con una técnica de acceso compartido al medio basada en secuencias de código pseudoaleatorio. Las ventajas de la modulación bifase ya fueron abordadas en [7] y con la técnica de ensanchamiento del espectro por secuencia directa conseguimos un canal libre de colisiones que resuelve el problema de acceso al medio en el entorno que estamos tratando.

Proponemos además utilizar los protocolos de nivel enlace y superiores del estándar IEEE 802.15.3 para resolver los problemas de direccionamiento, reenvío y corrección de errores. Esta propuesta está basada en la sencillez de los protocolos definidos y en el hecho de que son ampliamente utilizados en las redes de área personal inalámbricas. Se favorecería así una posible conexión con una red basada en este estándar.

Con la arquitectura de protocolos propuesta se posibilita la creación de redes ad-hoc que cumplan con los requisitos exigidos para una plataforma portable de biosensores inteligentes. En el mercado podemos encontrar chipsets como el "Trinity" de XtremeSpectrum que permiten implementaciones de la arquitectura planteada demostrando su viabilidad.

3.2. Integración en redes de sensores biomédicos

Gracias a la propiedad de penetrabilidad de los pulsos en los tejidos, ya utilizada en los radares UWB para la generación de bioimágenes [6], la red de sensores biomédicos puede comprender tanto dispositivos externos como implantes. Esta cualidad permite la creación de una estructura de red completa, donde los dispositivos integrantes compartirían la arquitectura de protocolos comentada con anterioridad. Dicha opción no sería posible con tecnologías de transmisión en la banda libre de frecuencias como Bluetooth o Zigbee debido a la escasa penetración que presentan dichas frecuencias en los tejidos biológicos humanos. Hay que señalar que el paciente no se vería de ninguna forma afectado gracias a las potencias tan bajas con las que opera UWB.

Integrado en la plataforma de biosensores, un dispositivo UWB (implantado o no implantado) podría adecuar su funcionamiento a los valores captados por otros sensores biomédicos (temperatura, ECG, oxiometría, frecuencia cardiaca, aceleraciones) o a las señales de control acordadas en el centro remoto de teleasistencia. Gracias a la elevada tasa de transmisión que proporciona UWB, desde el centro distante de monitorización se podría acceder en tiempo real a una gran cantidad de bioinformación no restringida en volumen. Queda así abierto el camino a nuevos sensores que requieran de un mayor ancho de banda expandiendo el horizonte de aplicabilidad del sistema.

3.3. Aplicaciones potenciales de UWB

La plataforma propuesta de biosensores inteligentes basada en UWB abre la vía a la transmisión de bioseñales de gran ancho de banda. El ejemplo paradigmático es el envío de imágenes en tiempo real, como las procedentes de cápsulas endoscópicas [8]. El paciente podría ingerir la cápsula en su casa y cómodamente realizar sus actividades cotidianas mientras su PIP portable almacena, procesa o envía al centro remoto de monitorización las imágenes captadas. Un embarazo complicado estaría mejor supervisado si se implantara una pequeña cámara en el útero. Ya se ha demostrado que se puede controlar el movimiento de un brazo robótico articulado e incluso recibir sensaciones a través de electrodos conectados al sistema nervioso [9]. Las investigaciones están abriendo paso a revolucionarias prótesis de brazos y piernas, e incluso mediante un sistema de estimulación EMG los músculos podrían recuperar el enlace perdido con el sistema nervioso. Dado que el ancho de banda de los potenciales de acción nerviosa se encuentra entre los 100 Hz y 3 KHz [10] y el lugar de captación de las señales nerviosas está alejado del punto de actuación o estimulación, UWB se erige como una solución inalámbrica muy adecuada. Para todas estas aplicaciones, la plataforma propuesta aporta una solución tecnológica viable.

Los sensores implantados se ven limitados por su au-

tonomía y necesidad de calibración. Sirva como ejemplo el caso de los marcapasos o desfibriladores implantados, que requieren de una operación cada vez que hay que cambiar la batería o modificar su configuración. El consumo tan reducido de UWB y sus propiedades de penetrabilidad permitirían realizar operaciones de reconfiguración con un gasto mínimo de potencia, salvaguardando la energía de la batería. UWB es también una tecnología muy adecuada para eliminar los cables en los implantes cocleares [11], o como alternativa viable a los enlaces inalámbricos de otros dispositivos auditivos, como la prótesis terapéutica electrónica de corrección de la tartamudez basada en realimentación auditiva propuesta por nuestro grupo de investigación [12]. No cabe duda de que una parte de la medicina del futuro implicará la utilización de implantes. Elementos de electroestimulación de células nerviosas o sistemas implantables de perfusión de fármacos [13], son otros ejemplos que podrían beneficiarse de las propiedades de esta tecnología.

Actualmente, la tecnología UWB se encuentra en apogeo y es foco de numerosas investigaciones [14], [15], [16]. La industria también ha apostado por esta tecnología y en breve el mercado multimedia e informático se revolucionará con los nuevos dispositivos UWB de elevada capacidad y bajo consumo. Algunas empresas se han decantado por la transmisión basada en pulsos (Freescale (Motorola) con su "Cable-Free USB", Time Domain con su "PulseOn", XtremeSpectrum con su "Trinity"). Por otro lado, empresas como Intel, Wisair, Samsung, Nokia, Siemens, Sony o Microsoft se han agrupado en la alianza WiMedia y están impulsando la transmisión UWB basada en el estándar ISO/IEC 26907.

4. Conclusiones

Debido a las necesidades particulares que se establecen para las comunicaciones entre los dispositivos de una plataforma portable de biosensores inteligentes en un contexto de teleasistencia, se ha realizado la búsqueda de una alternativa que además solucione los problemas de sobresaturación del espectro y de consumo que tienen los estándares inalámbricos. Con este fin se han estudiado las posibilidades que ofrece la tecnología UWB de pulsos y presentado una opción basada en una implementación DS-UWB para el nivel físico de la arquitectura de protocolos de comunicaciones, y los protocolos superiores del estándar IEEE 802.15.3 para la capa de enlace y superiores. La solución adoptada presenta excelentes características de consumo, de capacidad (más de 100 Mbps) y de resistencia a interferencias y distorsiones. Además, la cualidad de penetrabilidad de los pulsos UWB en los materiales abre paso al establecimiento de redes completas de biosensores, dentro y sobre el cuerpo humano.

5. Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Dirección General de Investigación, Tecnología y Empresa, adscrita al Proyecto de Excelencia TIC 314 y por el Instituto de Salud Carlos III en su iniciativa CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

Referencias

[1] M. Rigla, M. E. Hernando, E. Gómez, E. Brugués, G. García-Sáez, I. Capel, B. Pons, A. de Leiva, "Real-Time Continuous Glucose Monitoring together with Telemedical Assistance Improve Glycemic Control and Glucose Stability in Pump-Treated Patients", Diabetes Technology and Therapeutics, June 1, 2008, Vol. 10, No. 3 Page(s): 194-199, 2008.

[2] M. Prado, L.M. Roa, L.J. Reina, "Viability Study of a Personalized and Adaptive Knowledge-Generation Telehealthcare System for Nephrology (Nefrotel)", International Journal of Medical Informatics, Vol. 75, No. 9, Page(s): 646 - 657, 2006.

[3] Faranak Nekoogar; "Ultra-WideBand Communications, Fundamentals and applications"; Prentice Hall, Communications Engineering and Emerging Technologies Series, Chapters 1, 2, 3 and 4, 2005.

[4] Claude E. Shannon, "Communication in the Presence of Noise", Proceedings of the IRE, Vol. 37, issue 1, Page(s): 10 - 21, 1949.

[5] Comité de Comunicaciones Electrónicas (ECC), Conferencia Europea de Administraciones de Correos y Telecomunicaciones (CEPT).

[6] A.E.C. Tan, M.Y.W. Chia, "UWB radar transceiver and measurement for medical imaging", Biomedical Circuits and Systems, IEEE International Workshop, 2004, Page(s): S3/1 - 9-12, Dec 2004.

[7] A. Alomainy, Y. Hao, X. Hu, C.G. Parini y P.S. Hall; "UWB on-body radio propagation and system modelling for wireless body-centric networks"; IEE Proc.-Commun. Vol. 153, No. 1, Page(s): 107 - 114, Febrero 2006.

[8] M. Fujita, M. Homan, "Capsule type medical device", U.S. Patent 7061523, Jun 13, 2006.

[9] M. Velliste, S. Perel, M. C. Spalding, A. S. Whitford, A. B. Schwartz, "Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding", Nature, Received 14 November 2007, Accepted 4 April 2008.

[10] Robert B. Northrop, "Analysis and Application of Analog Electronic Circuits to Biomedical Instrumentation", CRC Press, chapter 1, 2004.

[11] T. Buchegger, G. Oßberger, A. Reisenzahn, E. Hochmair, A. Stelzer, A. Springer, "Ultra-Wideband Transceivers for Cochlear Implants", EURASIP Journal on Applied Signal Processing, Volume 2005, issue 1, Page(s): 3069 - 3075, 2005.

[12] M. Prado, L.M. Roa, "Adaptive Altered Auditory Feedback (AAF) device based on a multimodal intelligent monitor to treat the permanent developmental stuttering (PDS): a critical proposal", In Medical and Care Compunetics 4, IOS Pres, Page(s): 148 - 156, 2007.

[13] C.H. Cheng, C. Chao, Y.N. Cheung, L. Xiao, M. Yang, W. Leung, "A Transcutaneous Controlled Magnetic Microvalve Based on Iron Powder Filled PDMS for Implantable Drug Delivery Systems", Nano/Micro Engineered and Molecular Systems, 2008. NEMS 2008. 3rd IEEE International Conference, Page(s): 1160 - 1163, Jan 2008.

[14] S. Mei, Z. Y. Ping, "A Chip Antenna in LTCC for UWB Radios", IEEE Transactions on Antennas and Propagation, Vol.56, No.4, Page(s): 1177 - 1180, April 2008.

[15] S.H. Lee, Y.J. Yoon, "A dual spiral antenna for Ultra-wideband capsule endoscope system", Antenna Technology: Small Antennas and Novel Metamaterials, 2008. iWAT 2008. International Workshop, Page(s): 227 - 230, March 2008.

[16] J.R. Fernandes, H.B. Gonçalves, L.B. Oliveira, M.M. Silva, "A Pulse Generator for UWB-IR Based on a Relaxation Oscillator", IEEE Transactions on Circuits and systems-II: Express Briefs, Vol. 55, No. 3, Page(s): 239 - 243, March 2008.